SYNTHESE UND GASCHROMATOGRAPHISCHE ANALYTIK VON TRYPTAMINDERIVATEN

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

MANFRED NIMTZ
aus Warthausen, Krs. Biberach

1986

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543904_0010

SYNTHESE UND GASCHROMATOGRAPHISCHE ANALYTIK VON TRYPTAMINDERIVATEN

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

MANFRED NIMTZ
aus Warthausen, Krs. Biberach

1986

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Dezember 1986

Dekan: Prof. Dr. D. Mecke

1. Berichterstatter: Prof. Dr. G. Häfelinger

2. Berichterstatter: Prof. Dr. E. Bayer

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. G. Häfelinger in der Zeit von Januar 1983 bis Mai 1986 am Institut für Organische Chemie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen durchgeführt.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Günter Häfelinger, danke ich für die Stellung des interessanten Themas und die Unterstützung während der Durchführung der Arbeit.

Den Kollegen des Arbeitskreises möchte ich für die stete Diskussionsbereitschaft und die gute Zusammenarbeit danken.

Mein weiterer Dank gilt Frau G. Wiatr und Herrn Priv.-Doz. Dr. H. J. Gaertner für die Besorgung von Urinproben von Patienten der Nervenklinik Tübingen.

Der Studienstiftung des deutschen Volkes danke ich für die Überlassung eines Promotionsstipendiums.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A) Einleitung und Problemstellung	1
B) Hauptteil	9
I) Präparative Methoden	9
1) Synthesemöglichkeiten für Hydroxytryptaminderivate	9
1.1) Synthesen mit Indolvorstufen	9
1.2) Synthesen aus nicht indolischen Vorläufern	15
2) Synthesen von am Pyrrolring unsubstituierten Indolen	18
2.1) 5-Methylindol und 5-Fluorindol nach Fischer	18
2.2) 5-Benzyloxyindol nach der Nenitzescu-Methode	20
3) Die Indolsynthese nach Sugasawa	21
3.1) Methylindole	23
3.2) Benzyloxyindole	25
4) 1-Acylindolin-3-on-Derivate	28
5) Kritischer Vergleich der Synthesemethoden	29
6) Synthese von Tryptaminderivaten mittels der Oxalylchlorid-Methode nach Speeter und Anthony	31
7) Synthese von α-Methyltryptamin	34
8) Synthese von 5-Methyl- und 5-Fluortryptamin aus nicht indolischen Vorstufen	35
9) Präparative Darstellung von für die gaschromatographische Analytik derivatisierten Tryptaminen	38
9.1) Trifluoracetylierte Tryptamine	38
9.2) Trimethylsilylierte Tryptamine	43
II) Trifluoracetylierungsreagentien	45
1) Allgemeine Bemerkungen	45
2) Perfluoracylierung von Tryptaminderivaten	47
3) Trifluoracetylierungsreagentien vom Typ der N-Alkyl(Aryl)-bistrifluoracetamide	49

3.1) Synthese der Bistrifluoracetamide 50
3.2) Triacylamide, allgemeine Bemerkungen 51
3.2.1) Syntheseversuche von Tristrifluoracetamid 52
3.3) Struktur-Reaktivitätsbeziehungen von Bistrifluoracetamiden 54
3.3.1) Trifluoracetylierungspotentiale 54
3.3.2) Experimentelle Vorgehensweise 55
3.3.3) Gaschromatographische Bestimmung der Gleichgewichtskonstanten 55
3.4) Diskussion der Ergebnisse 58
3.5) Versuche zur Derivatisierung von tertiären Tryptaminen mit Reagentien vom Bistrifluoracetamid-Typ 60
III) Versuche zur Derivatisierung mit ECD-tauglichen Silylierungsreagentien 62
1) Allgemeine Bemerkungen 62
2) Derivatisierungsversuche von DMT mit Flophemesylreagentien 63
IV) Analytik von trimethylsilylierten Tryptaminderivaten 66
1) Qualitative Vorversuche 66
2) Quantitative Analytik von DMT und Bufotenin aus Urin 69
2.1) Allgemeine Bemerkungen 69
2.2) Innere Standardisierung von Urinproben 70
2.3) Hydrolyse möglicher Indolaminkonjugate 71
2.4) Vortrennung der Urinkomponenten durch Adsorption an XAD-2-Harz 72
2.5) Präparative Dünnschichtchromatographie 74
2.6) Derivatisierung und kapillargaschromatographische Analyse der Proben 75
2.7) Fließdiagramm des gesamten Analysegangs 79

2.8) Ergebnisse der quantitativen Analyse von Urin auf DMT und Bufotenin 80

2.9) Diskussion der Ergebnisse 80

2.9.1) Bisherige Veröffentlichungen 83

2.9.2) Kritische Betrachtung der eigenen Methodik 86

2.9.3) Kritische Betrachtung der analytischen Ergebnisse 87

C) Experimenteller Teil 89

1) Allgemeines 89

2) Synthesen von am Pyrrolring unsubstituierten Indolen 91

2.1) 5-Methylindol und 5-Fluorindol nach Fischer 91

2.2) 5-Benzyoxyindol nach der Nenitzescu-Methode 94

2.3) Indole nach der Methode von Sugasawa 96

2.3.1) Methyl-2-amino-ω-chloracetophenone 96

2.3.2) Benzyloxy-2-amino-ω-chloracetophenone 99

2.3.3) Cyclisierung von 2-Amino-ω-chloracetophenonen zu den entsprechenden Indolen 102

2.4) Synthese von 1-Acetylindolin-3-onen nach Sugasawa 107

2.4.1) Acetylierung von 2-Amino-ω-chloracetophenonen 107

2.4.2) Cyclisierung zu 1-Acetylindolin-3-onen 111

2.5) Synthese von 1-Trifluoracetylindolin-3-onen nach Sugasawa 114

2.5.1) Trifluoracetylierung von 2-Amino-ω-chloracetophenonen 114

2.5.2) Cyclisierung zu 1-Trifluoracetylindolin-3-onen 115

3) 2-Trifluoracetyl-4-methyl-ω-(N-(3-methylphenyl)-N-trifluoracetyl)aminoacetophenon 117

4) N-Chloracetylierung von substituierten Anilinen 118

5) Synthese von tertiären Tryptaminderivaten nach Speeter und Anthony 119

5.1) Synthese von N,N-Dialkyl-3-indolylglyoxylamiden 119

5.2) Reduktion der Glyoxylamide mit $LiAlH_4$ zu Tryptaminen 122

5.3) Katalytische Debenzylierung 125

6) Synthese von α-Methyltryptamin 125

6.1) 3-2'-Nitropropenylindol 126

6.2) α-Methyltryptamin 126

7) Synthese des Tryptamingerüsts aus nicht indolischen Vorläufern 127

7.1) N-(3-Brompropyl)phthalimid 127

7.2) Ethyl-5-phthalimido-2-acetylvaleriat 127

7.3) Cyclisierung von Phenylhydrazonen zu Indolderivaten nach Fischer 128

7.4) Esterspaltung und Decarboxylierung der Indol-2-carbonsäurederivate 129

7.5) Abspaltung der Phthalimidoschutzgruppe durch Hydrazinolyse 130

7.6) wN-Monomethylierung von primären Tryptaminderivaten 131

8) Darstellung von trifluoracetylierten primären und sekundären Tryptaminderivaten 133

9) Darstellung von trimethylsilylierten Tryptaminen 139

10) Darstellung von Trifluoracetylierungsreagentien 141

10.1) Trifluoressigsäureanhydrid 141

10.2) Trifluoressigsäureethylester 141

10.3) Trifluoracetamid 141

10.4) 2,2,2-Trifluorethylamin 142

10.5) N-2,2,2-Trifluorethyltrifluoracetamid 142

10.6) N-Methylmethansulfonsäureamid 142

10.7) Synthese von N-Alkyl(Aryl)-trifluoracetamiden 143

10.8) Darstellung von N-Alkyl(Aryl)-N-trimethylsilyl-trifluoracetamiden 145

10.9) N-tert.-Butyl-N-trimethylsilyltrifluoracetamid 147

10.10) N-Methyl-N-trimethylsilylmethansulfonsäureamid 147

10.11) N-Alkyl(Aryl)-bistrifluoracetamide 148

10.12) N-Methyl-N-trifluoracetylmethansulfonsäureamid 154

11) Darstellung von Triacylamiden nach La Londe 154

12) Aufarbeitungsgang für die quantitative Bestimmung von DMT und Bufotenin aus Urin 155

13) Quantitative Kreatininbestimmung aus Urin nach Jaffe' 156

D) Zusammenfassung 157

E) Literaturverzeichnis 161

Lebenslauf 172

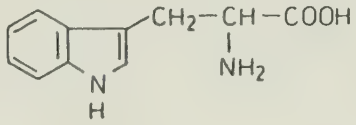
ABKÜRZUNGEN

BSA	N,O-Bistrimethylsilylacetamid
BSTFA	N,O-Bistrimethylsilyltrifluoracetamid
DMT	N,N-Dimethyltryptamin
ECD	Electron Capture Detector
FID	Flame Ionisation Detector
Flophemesyl	Pentafluorphenyldimethylsilyl
Fp.	Festpunkt
GABA	γ-Aminobuttersäure
GC	Gaschromatographie
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
Kp.	Kondensationspunkt
MBTFA	N-Methylbistrifluoracetamid
MTFA	N-Methyltrifluoracetamid
MS	Massenspektroskopie
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PND	Phosphorous Nitrogen Detector
TA	Tryptamin
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
TMS	Trimethylsilyl

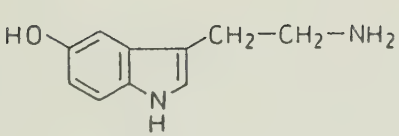
A) EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die Entdeckung von physiologisch hochwirksamen Indolderivaten wie Serotonin, Melatonin und Bufotenin in Wirbeltieren, sowie Psilocin, Harmin und verwandten Stoffen mit teilweise hochkomplizierter Struktur wie z. B. die Rauwolfia-Alkaloide im Pflan-

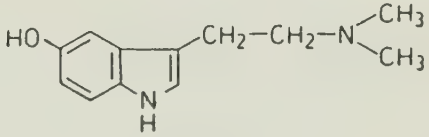
Abbildung 1: Struktur natürlicher Indolderivate



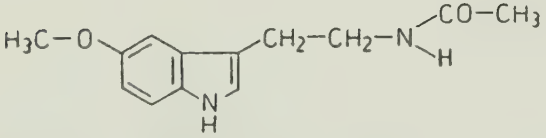
Tryptophan



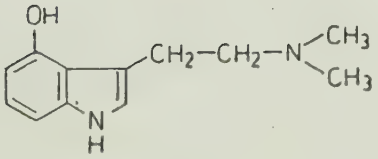
Serotonin



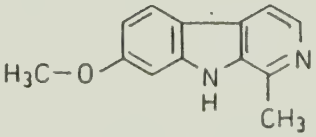
Bufotenin



Melatonin



Psilocin



Harmin

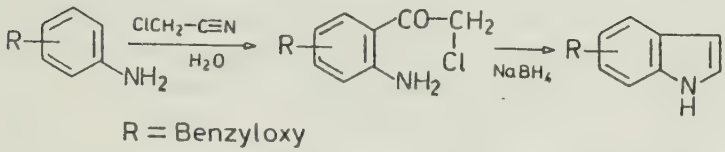
zenreich, die sich alle von der einzig natürlich vorkommenden Aminosäure mit Indolgerüst, dem Tryptophan, ableiten, führte zu einer intensiven Bearbeitung dieses Gebiets sowohl mit präparativer als auch mehr analytischer Zielrichtung.

Besonders die am Benzolteil des Indolsystems hydroxylierten Derivate stellen auch präparativ eine Herausforderung dar. Da die gezielte nachträgliche Einführung von OH-Gruppen in das Indolgerüst in fast allen Fällen unmöglich ist, muß das Gesamtsystem von Grund auf dargestellt werden. Große Bedeutung als synthetische Vorläufer für diese Naturstoffklasse haben die verschiedenen Benzyloxyindole, die leicht durch katalytische Hydrierung debenzyliert und in die Derivate mit freier OH-Gruppe überführt werden können.

Eine große Anzahl meist vielstufiger Synthesen wurde in den vergangenen Jahrzehnten für die verschiedenen Alkoxyindole in der Literatur beschrieben [1]. Meist beruhen die gewählten Methoden auf klassischen, teilweise schon im vorigen Jahrhundert ausgearbeiteten Verfahren wie der Fischerschen Indolsynthese aus Phenylhydrazonen, der Synthese nach Reissert aus o-Nitrophenylpyruvaten oder der verwandten Synthesemöglichkeit aus o,β-Dinitrostyrolen bzw. der Synthese nach Bischler aus Anilinen und α-Halogenketonen.

Obwohl für alle vier möglichen, nur am Benzolring substituierten Benzyloxyindole gut ausgearbeitete Synthesevorschriften vorliegen, wurde im Rahmen dieser Arbeit versucht, den erheblichen präparativen Aufwand durch Übertragung der erst kürzlich beschriebenen zweistufigen Indolsynthese [2] durch o-spezifische Chloracetylierung von substituierten Anilinen nebst reduktivem Ringschluß auf eben diese Benyzloxyindole, drastisch zu reduzieren.

Abbildung 2: Indolsynthese nach Sugasawa [2]



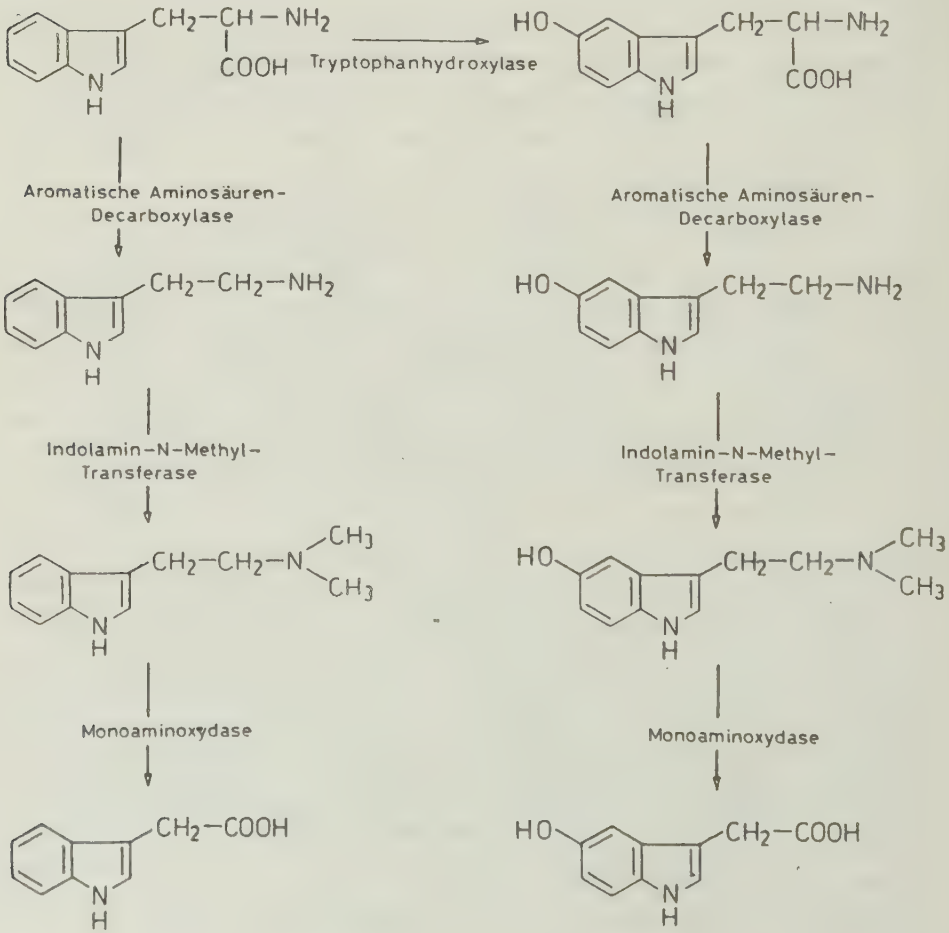
R = Benzyloxy

Als weitere präparative Aufgabe ist die auf diesen Vorstufen aufbauende Darstellung von Tryptaminderivaten nach klassischen Methoden vorgesehen, die dann auf ihre Eignung als Vergleichssubstanzen bzw. innere Standards für die quantitative Bestimmung der Zielmoleküle im analytischen Teil der Arbeit, Dimethyltryptamin (DMT) und Bufotenin, getestet werden sollen.

Die quantitative Analytik dieser beiden Substanzen aus menschlichen Körperflüssigkeiten ist von besonderem Interesse, da sie als potente Halluzinogene [3-5] in Zusammenhang mit verschiedenen Geisteskrankheiten stehen könnten. Obwohl psychotische Erkrankungen sehr wahrscheinlich multifaktorielle Ursachen haben, die größtenteils bis heute völlig unbekannt sind, wurde schon sehr früh ein kausaler Zusammenhang zwischen Geisteskrankheiten und der Bildung von Toxinen im Gehirn vermutet. Diese sog. Schizotoxine sollen in gewissen Hirnzentren endogen gebildet werden und durch hochspezifische Einwirkung auf das zentrale Nervensystem zu psychotischen Störungen führen [6]. Die strukturelle Ähnlichkeit einiger wichtiger Neurotransmitter mit bekannten Rauschgiften führte zu der Vermutung, daß auf der Ebene der chemischen Signalübermittlung zwischen den einzelnen Nervenzellen über den synaptischen Spalt hinweg durch veränderte Transmittermoleküle psychotische Störungen ausgelöst werden könnten. So unterscheidet sich der Neurotransmitter Serotonin z. B. nur durch das Fehlen zweier Methylgruppen von dem halluzinogen wirksamen Krötengift

Bufotenin, dessen Rauschwirkung durch weitere Methylierung an der phenolischen OH-Gruppe noch gesteigert wird. Auch vom Ausgangsstoff für DMT, dem durch Decarboxylierung der Aminosäure Tryptophan leicht zugänglichen Tryptamin, wurde im zentralen Nervensystem eine relativ hohe Konzentration festgestellt [7], obwohl seine Funktion noch im Unklaren liegt.

Abbildung 3: Biosynthese und -Abbau von DMT und Bufotenin



Da im Gehirn auch ein Enzym nachgewiesen werden konnte, das die primären Indolalkylamine Tryptamin und Serotonin am Seitenkettenstickstoff zweifach methylieren kann [8-10], lag eine weitere Konkretisierung der Toxin-Hypothese der Schizophrenie nahe: Durch fehlgesteuerte endogene Methylierung von Neurotransmittern vom Indolalkylamintyp oder Substanzen mit ähnlicher Funktion sollen im Gehirn Halluzinogene gebildet werden, die die Ursache für die Symptome psychotischer Erkrankungen wie Halluzinationen, Wahnvorstellungen und Katatonie sein sollen. Diese sog. Transmethylierungshypothese der Schizophrenie wurde 1952 von Osmond und Smythies für die Bildung von Meskalin aus Dopamin formuliert und später in völlig analoger Weise auf die Indolalkylamine übertragen [11].

Unterstützt wird diese Hypothese durch die Beobachtung, daß bei Schizophrenen eine verminderte Aktivität des für den Abbau der primären Transmitteramine zuständigen Enzyms, der Monoaminoxidase, vorliegt [12]. Weiter kann auch chronischer Rauschgiftabusus zu schizophrenieähnlichen Psychosen führen. Drittens wirken auch die zur symptomatischen Schizophreniebehandlung eingesetzten Neuroleptika (Antipsychotika) vermutlich durch eine reversible Blockierung der postsynaptischen Rezeptoren für Neurotransmitter wie Serotonin, Dopamin und GABA [13], so daß die Vermutung, die Ursache, zumindest aber eine biochemische Manifestation insbesondere der Sekundärsymptomatik psychotischer Erkrankungen auf dieser Ebene zu finden, nicht von der Hand zu weisen ist.

Überprüft werden kann diese Hypothese nur durch vergleichende Untersuchung der Konzentration der in Frage kommenden Substanzen in den verschiedenen Körperflüssigkeiten von Gesunden und Schizophrenen bzw. durch Verlaufsuntersuchungen an Patienten über einen längeren Zeitraum hinweg mit dem Versuch, die Ausscheidungsraten

mit der jeweils aktuellen Symptomatik zu korrelieren.

Ideal wäre die direkte Analyse von Hirnsubstanz oder zumindest von Cerebrospinalflüssigkeit. Da ersteres aber absolut unzugänglich ist, und die Entnahme von zweiterem für den Patienten mit einem erheblichen Risiko verbunden ist, ist eine quantitative Untersuchung des in nahezu beliebigen Mengen erhältlichen Urins auf DMT und Bufotenin geplant. Zu beachten ist jedoch die Tatsache, daß von intramuskulär injiziertem DMT bei einer Gruppe von Probanden nur 0,07 % im Urin unverändert wiedergefunden wurde [14]. Hauptmetabolit ist Indolessigsäure, die jedoch nicht spezifisch für DMT ist. Ähnlich liegen die Verhältnisse beim Bufotenin. Nach intravenöser Injektion können zwar immerhin 3 % des Bufotenins im Urin wiedergefunden werden, Hauptmetabolit ist jedoch auch hier, analog wie beim DMT, 5-Hydroxyindolessigsäure (zu etwa 70 %), die ebenfalls für die gesuchte Substanz nicht spezifisch ist [15]. In Ermangelung von Metaboliten, die in größeren Mengen ausgeschieden werden und die jeweils spezifisch für die gesuchten Substanzen sind, ist der beste praktisch gangbare Weg die direkte Bestimmung der gesuchten tertiären Indolalkylamine mit hinreichender Genauigkeit im Urin. Selbst bei stark vermindertem Übergang dieser Substanzen vom Ort der Bildung in den Harn sollten unterschiedliche Bildungsraten bei Gesunden und Schizophrenen immer noch eindeutig festgestellt werden können, allerdings in einem extrem niederen Konzentrationsbereich. Doch mittels moderner spurenanalytischer Nachweistechniken sollten auch in diesem Grenzbereich zuverlässige quantitative Ergebnisse zu erhalten sein. Die alternative Bestimmung von DMT und Bufotenin im Blut bzw. Serum bringt kaum Vorteile, solange der Modus des Übergangs der gesuchten Amine in den Blutkreislauf unklar ist. Bei nur sporadischer Freisetzung der Indolalkylamine in die Blutbahn können große Fehler bei der Entnahme von Einzelproben auftreten und die häu-

fige Entnahme der für eine genaue Analyse benötigten relativ großen Mengen scheidet aus offensichtlichen Gründen auch aus. Das über die Niere ausgeschiedene DMT und Bufotenin, obwohl nur ein Bruchteil der ursprünglich im Körper vorhandenen Menge, kann immerhin als Summation der Ausscheidungsraten über einen längeren Zeitraum angesehen werden und sollte daher die Gesamtmetabolisierungsraten verhältnismäßig vertrauenswürdiger wiedergeben.

Schon sehr früh wurden deshalb Nachweismethoden für Indolalkylamine aus Urin entwickelt, die anfangs ausschließlich auf dünnschichtchromatographischen Verfahren mit anschließender möglichst selektiver Anfärbung der gesuchten Substanzen durch Sprühreagentien beruhten [16-31]. Sowohl mangelnde chemische Arbeitstechnik als auch eine zu geringe Trennleistung dieser frühen Analysemethoden führten jedoch zu stark widersprüchlichen Ergebnissen. Erst nach Einführung der Gaschromatographie mit MS-Kopplung, speziell der hochempfindlichen und sehr selektiven Technik des "single-ion-monitoring" konnten erste, relativ genaue Bestimmungen der Konzentration von DMT und Bufotenin durchgeführt werden [32,33].

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, diese beiden Stoffe ohne die extrem aufwendige massenspektroskopische Detektion bei gleicher oder verbesserter Nachweisgrenze in menschlichem Urin zu bestimmen. Durch erstmaligen Einsatz einer Kapillarsäule im gaschromatographischen Trennschritt und damit gegenüber den bisher für die Urinanalyse von DMT und Bufotenin beschriebenen Verfahren wesentlich verbesserter Trennleistung soll der Einsatz eines billigen und robusten, aber im Vergleich zur MS-Detektion natürlich wesentlich weniger selektiven FID ermöglicht werden. Spezielles Augenmerk soll auch auf die gezielte Derivatisierung der gesuchten Substanzen mit fluorhaltigen Gruppen gerichtet werden, um ECD-sensitive Verbindungen zu erhalten und die unübertroffene

Empfindlichkeit dieses Detektors ausnützen zu können. Konkret war die Entwicklung und Eignungsprüfung neuer Trifluoracetylierungsreagentien für tertiäre Indolalkylamine geplant.

Nach Optimierung des Urinaufarbeitungsgangs und des abschliessenden kapillargaschromatographischen Trennschritts soll der Urin einer begrenzten Anzahl gesunder Probanden und Patienten der Nervenklinik Tübingen auf DMT und Bufotenin untersucht werden und die ermittelten Ausscheidungsraten verglichen werden. Die hierbei gewonnenen Erfahrungen sollen zur weiteren Verbesserung des Analysegangs bis zur Möglichkeit der routinemäßigen Anwendung in klinisch-chemischen Speziallabors genutzt werden.

B. HAUPTTEIL

I) Präparative Methoden

1) Synthesemöglichkeiten für Hydroxytryptaminderivate

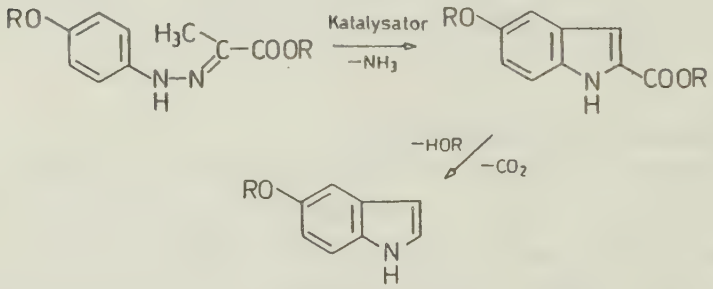
Die Entdeckung von natürlichen Hydroxytryptaminen wie Serotonin, Bufotenin, Psilocin und Harmin, die sich hauptsächlich durch die Stellung der Hydroxygruppe im Indolsystem unterscheiden, führte zu einer intensiven Bearbeitung verschiedener Synthesemöglichkeiten für diese Verbindungsklasse [1)]. Die wichtigsten Synthesevege, die sich in zwei Grundtypen einteilen lassen, seien im folgenden kurz aufgeführt.

1.1) Synthesen mit Indolvorstufen

Die Mehrheit der in der Literatur beschriebenen Synthesen verläuft über die Einführung der Ethylaminoseitenkette ins fertige Indolsystem, da hierfür mehrere einfache Möglichkeiten bekannt sind, auf die später eingegangen werden soll. Größere Schwierigkeiten bereitet die Synthese der am Pyrrolring unsubstituierten Hydroxy- bzw. Alkoxyindolisomeren. Da die direkte radikalische Hydroxylierung von Indol zu einem Gemisch aller vier am Benzolring hydroxylierter Indole führt [34)], muß das gesamte Indolsystem aufgebaut werden. Die verbreiteste Methode zur Herstellung von 5-Alkoxyindolen ist die Fischersche Indolsynthese [35)]. p-Alkoxyphenylhydrazone, die einfach aus p-Alkoxyphenylhydrazinen und Brenztraubensäureestern hergestellt werden können, oder aber eleganter nach Japp-Klingemann [184)] aus p-Alkoxyphenyldiazoniumsalzen und 2-Methylacetessigsäureestern erhältlich sind, werden unter NH_3-Abspaltung katalytisch zu Indol-2-carbonsäureestern cyclisiert. Nach Verseifung und Decarboxylierung erhält man das gewünschte Produkt in guten Ausbeuten. Obwohl die Fischersche

Synthese auch mit m-substituierten Phenylhydrazonen möglich ist, und die Isomerenverteilung von 6- bzw. 4-substituiertem Indol systematisch untersucht wurde [36], sind die Ausbeuten speziell bei den für die Darstellung von am Pyrrolring unsubstituierten Indolen notwendigen Ausgangsstoffen außerordentlich gering, und somit eignet sich die Indolsynthese nach Fischer nicht für die Darstellung von 6- bzw. 4-Alkoxyindolen. o-Alkoxyphenylhydrazone, die unter den Bedingungen der Ringschlußreaktion aus-

Abbildung 4: Indolsynthese nach Fischer

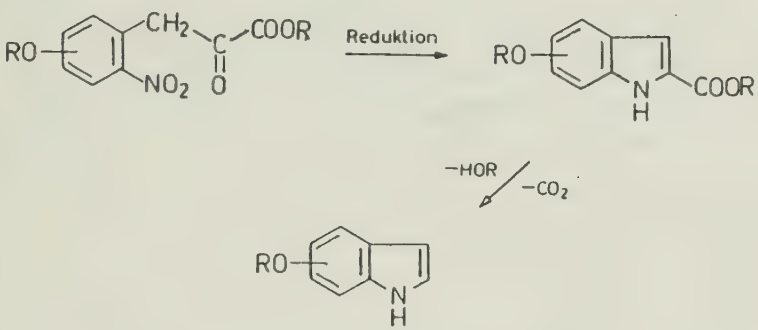


schließlich zum 7-Alkoxyindolsystem führen sollten, lagern sich in einer "abnormalen Fischerschen Indolsynthese" [37] durch nukleophile Ersetzung bzw. Wanderung der Alkoxygruppe zu einem Produktgemisch um, so daß auch 7-Alkoxyindole besser auf anderen Wegen dargestellt werden sollten.

Eine der vielseitigsten Methoden zur Synthese von substituierten Indolen stellt die Variante nach Reissert dar. Durch Reduktion von alkoxysubstituierten 2-Nitrophenylpyruvaten konnten sämtliche isomeren Alkoxyindole hergestellt werden [38,39].

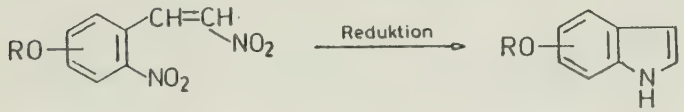
Eine Verbesserung dieser Synthesemöglichkeit stellt die Variante nach Nenitzescu dar, bei der 2,β-Dinitrostyrole direkt zum Indolsystem reduziert werden, also der ausbeutemindernde Decar-

Abbildung 5: Indolsynthese nach Reissert



boxylierungsschritt entfällt. Auch mittels dieser Reaktion konten alle vier Alkoxyindolisomeren in guten Ausbeuten erhalten werden [40-42]. Der große Nachteil beider Methoden ist jedoch die

Abbildung 6: Indolsynthese nach Nenitzescu



schwere Zugänglichkeit der Ausgangsstoffe. Im Gegensatz zur Fischer-Synthese müssen sowohl bei der Reissertschen Indolsynthese als auch bei der Methode nach Nenitzescu dreifach substituierte Benzolderivate als Ausgangsstoffe synthetisiert werden. Es ist offensichtlich, daß die gezielte Einführung dieser Gruppen erheblichen präparativen Aufwand erfordert. Die Suche nach Reaktionstypen, die ähnlich wie die Fischer-Synthese von wesentlich leichter erhältlichen substituierten Anilinen ausgeht, scheint also lohnenswert.

Ein erster Versuch stellt die Synthese von Alkoxyindolen in drei Stufen durch Oxidation von Tetrahydrochinolin-3-olen dar,

die aus Anisidinen und Epichlorhydrin dargestellt werden können [43]. 5-, 6- und 7-Methoxyindol konnten auf diese Weise dargestellt werden, jedoch sind die beiden Zwischenstufen recht empfindliche Substanzen und die Ausbeuten nur mäßig.

Eine eindeutige Verbesserung derselben Grundidee stellt die Indolsynthese nach Sugasawa [2] dar, die ebenfalls von substitu-

Abbildung 7: Indolsynthese über Tetrahydrochinolin-3-ole

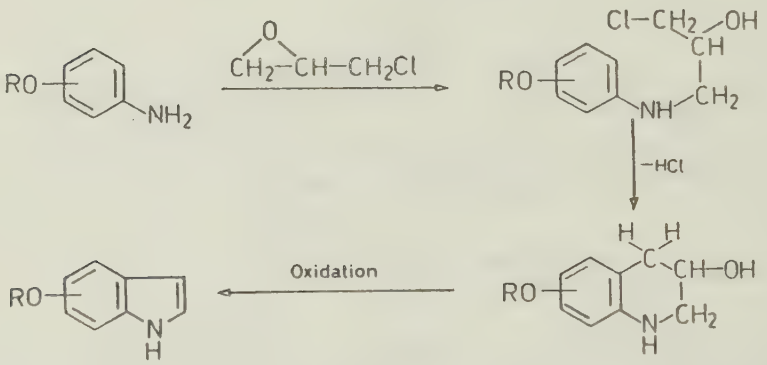
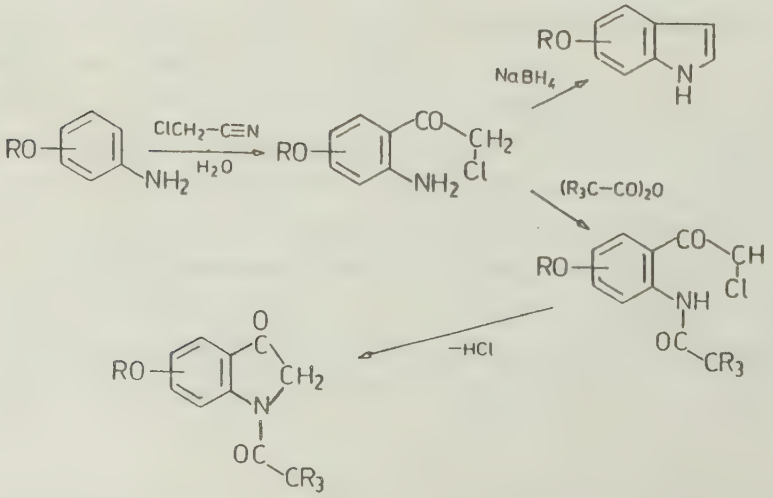


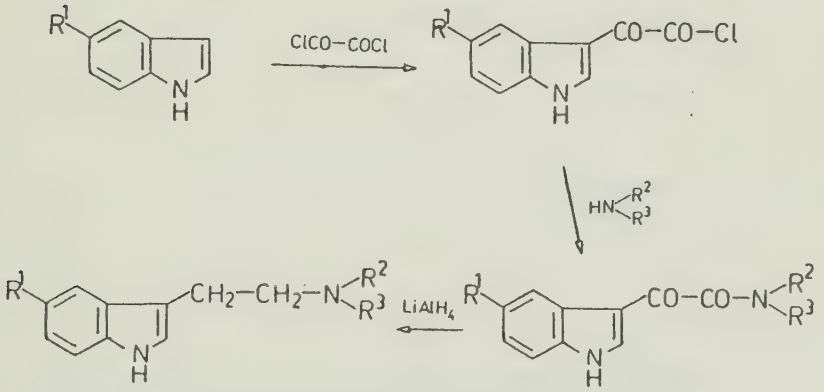
Abbildung 8: Indol- und Indolin-3-on-Synthese nach Sugasawa



ierten Anilinen ausgeht, die durch spezifische o-Chloracetylierung zu 2-Amino-α-chloracetophenonen umgesetzt werden. Diese können dann reduktiv zum Indolsystem cyclisiert werden oder alternativ nach Acylierung der Aminogruppe zum Indolin-3-on-System geschlossen werden. Die Synthese von 4-, 5- und 6-Methoxyindol wurde auf diese Art erfolgreich durchgeführt [2)].

Von den zahlreichen Methoden [1)] zur nachträglichen Einführung der Ethylaminoseitenkette in das fertige Indolgerüst seien nur die wichtigsten aufgeführt. Am gebräuchlichsten und präparativ am einfachsten erscheint die Methode von Speeter und Anthony [44)], bei der das substituierte Indol mit Oxalylchlorid in 3-Stellung acyliert und dann mit Aminen zu einem Indolglyoxylamid umgesetzt wird, das dann mit $LiAlH_4$ zum gewünschten Tryptaminderivat reduziert werden kann.

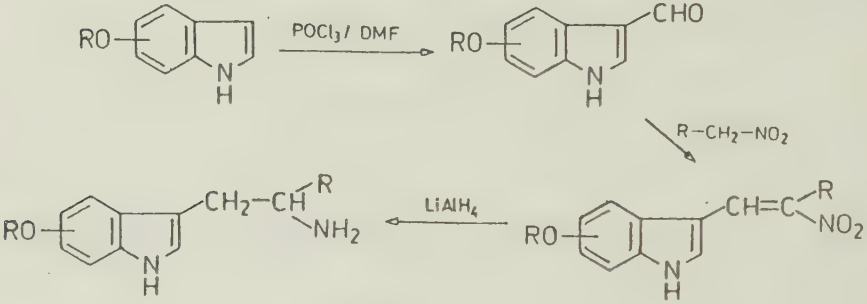
Abbildung 9: Tryptaminsynthese nach Speeter und Anthony



Eine weitere einfache Methode, durch die auch modifizierte Seitenketten zugänglich sind, stellt die Formylierung von Indol-

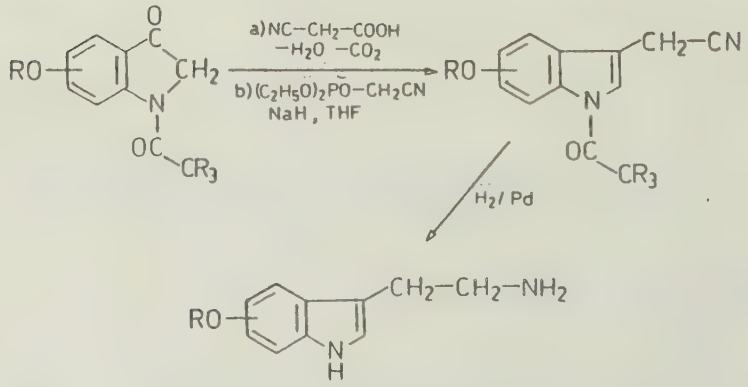
derivaten nach Vilsmeier in 3-Stellung mit nachfolgender Umsetzung mit Nitroalkanen nebst Reduktion der entstehenden 3-Nitro-

Abbildung 10: Tryptaminsynthese über Indol-3-aldehyde



vinylindole zu den entsprechenden Tryptaminderivaten dar [45]. Auch aus Indolin-3-onen kann man auf einfache Art das Tryptaminsystem erhalten.

Abbildung 11: Tryptaminsynthesen über Indolin-3-on-Derivate



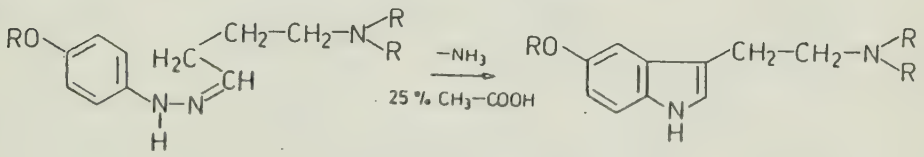
Nenitzescu [46] gelangte über eine Knoevenagel-Kondensation mit Cyanessigsäure zum Indol-3-acetonitrilsystem, aus dem durch katalytische Reduktion das entsprechende Tryptamin erhältlich ist. Die gleiche Vorstufe kann auch durch Umsetzung des Indolin-3-ons mit Diethylcyanomethylphosphonat nach Wittig-Horner dargestellt werden [47].

1.2) Synthese aus nicht indolischen Vorläufern

Die Synthese des gesamten Tryptamingerüsts in einem Schritt erfordert naturgemäß komplexere Ausgangsstoffe. Dadurch wird die Bandbreite der möglichen Synthesevege deutlich eingeengt. Nichtsdestotrotz wurden für 5-Alkoxytryptamine und mit Einschränkungen auch für die 6-Alkoxyderivate elegante Darstellungsmöglichkeiten gefunden, die fast alle auf der Fischerschen Indolsynthese beruhen.

Der geradlinigste Weg wurde von Desaty und Keglevic [48] beschritten, die das aus 4-Aminobutanal und dem jeweiligen p-Alkoxyhydrazin dargestellte Phenylhydrazon direkt zum entspre-

Abbildung 12: Tryptamine nach Desaty und Keglevic

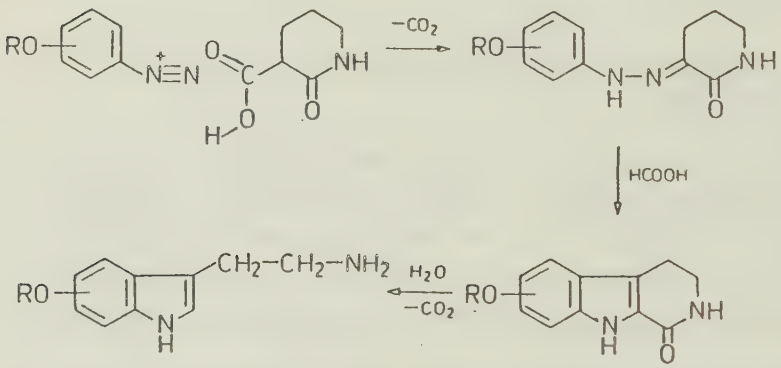


chenden Tryptamin cyclisieren konnten. Auf diese Weise sind allerdings nur 5-Alkoxytryptamine zugänglich.

Eine sehr elegante Methode wurde von Abramovitch und Shapiro eingeführt [49]. Piperidino-2,3-dion-3-arylhydrazone, die mittels der Japp-Klingemann-Reaktion einfach darstellbar sind, werden in

einer Fischerschen Indolsynthese in 1,2,3,4-Tetrahydro-1-oxo-2-carbolinen überführt, aus denen dann nach Hydrolyse und Decarboxylierung Tryptaminderivate hergestellt werden können.

Abbildung 13: Tryptaminsynthese nach Abramovitch und Shapiro



Obwohl auch über diese Methode hauptsächlich 5-Alkoxytryptaminderivate hergestellt wurden, konnten auch in 4- bzw. 6-Stellung substituierte Tryptamine erhalten werden [50].

Auch mittels der von Bretherick et al. [51] entwickelten, ebenfalls auf der Fischer-Synthese beruhenden Methode, auf die später näher eingegangen wird, sind nicht nur 5-substituierte Tryptamine zugänglich [52].

Die Bischlersche Indolsynthese wurde von Julia und Mitarbeitern [53,54] zur Darstellung von Alkoxyindolen herangezogen. Insbesondere für mehrfach alkoxysubstituierte Tryptamine hat sich dieser Weg als sehr vorteilhaft erwiesen [55].

Eine weitere Synthesemöglichkeit für 5-Hydroxytryptamine geht von substituierten Hydrochinonen aus, die nach Oxidation zu den entsprechenden Benzochinonen zum 5-Hydroxytryptaminsystem geschlossen werden können [56]. Die Synthese der Ausgangsverbindun-

Abbildung 14: Tryptaminsynthese nach Julia et al.

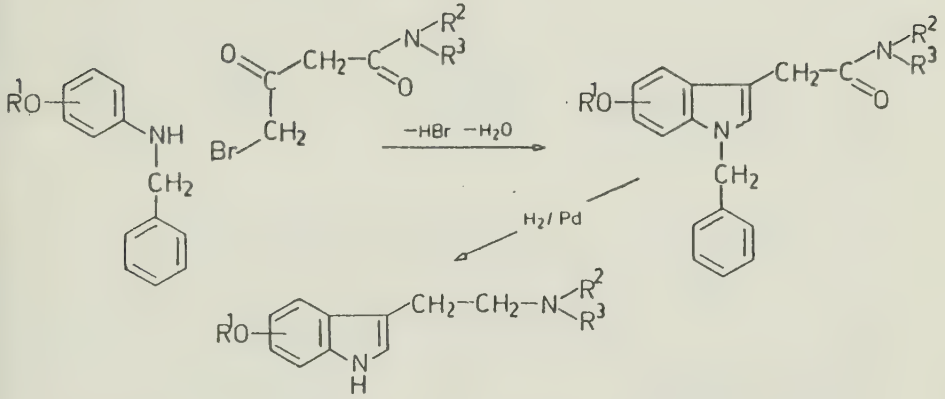
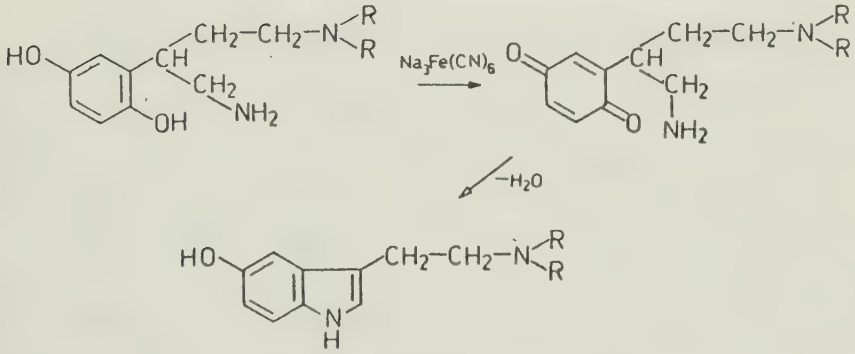


Abbildung 15: Tryptaminsynthese über Hydrochinonderivate



gen konnte von Seebach [57] entscheidend verbessert werden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß nur für 5-Alkoxytryptamine gut ausgearbeitete Synthesemöglichkeiten für das gesamte Tryptamingerüst aus nicht indolischen Vorläufern existieren, während bei den Isomeren mit der Sauerstoffunktion in anderer Stellung meist die zweischrittige Synthesestrategie vorzuziehen ist.

Ein weiterer Vorteil dieser Vorgehensweise ist die größere Flexibilität bei eventueller Variation der Seitenkette, wie z. B. der Übergang von einer primären zu einer tertiären Aminofunktion. Aufgrund einiger wesentlicher Verbesserungen in der Zugänglichkeit von am Pyrrolring unsubstituierten Indolen hängt selbst bei 5-Alkoxytryptaminen die vorzuziehende Synthesestrategie ganz von der jeweiligen Problemstellung ab.

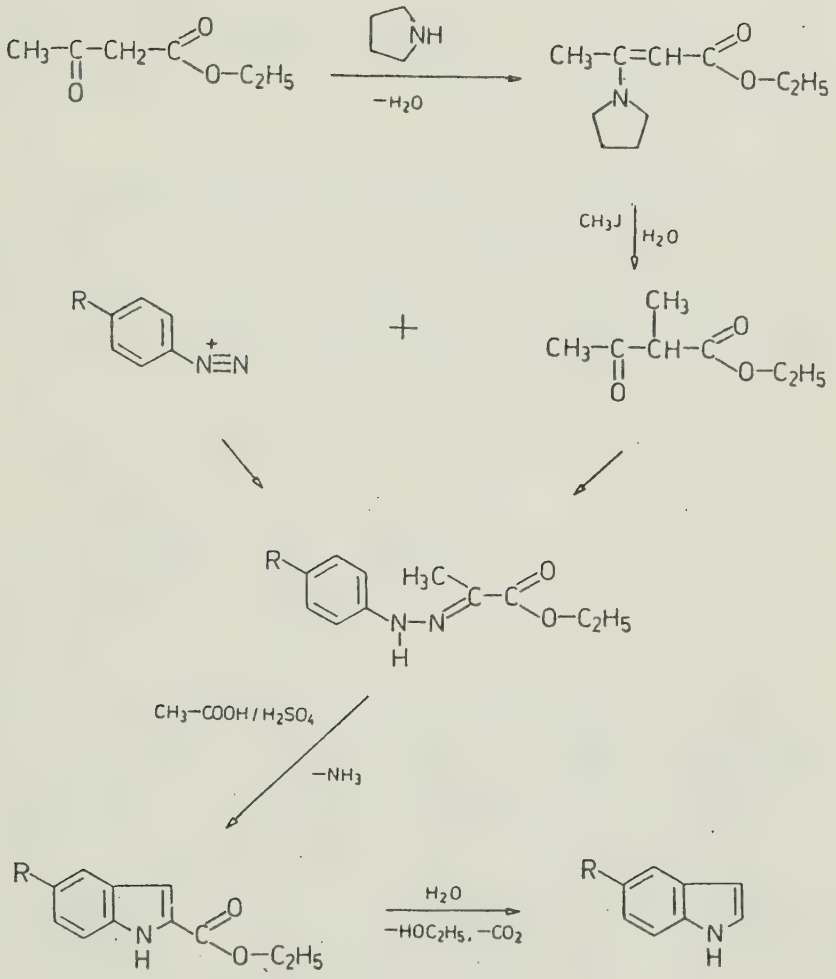
2) Synthese von am Pyrrolring unsubstituierten Indolen

Die Darstellung der am Benzolring substituierten Indole erfolgte teils nach klassischen Methoden wie der Fischerschen Indolsynthese und der reduktiven Cyclisierung von 2,β-Dinitrostyrolen nach Nenitzescu, teils nach der erst kürzlich entwickelten Methode von Sugasawa et al. Nach der allgemeinen Beschreibung der Synthesen schließt sich ein kritischer Vergleich an.

2.1) 5-Methylindol [58] und 5-Fluorindol [59] nach Fischer

Da bei der direkten Methylierung von Acetessigester das Hauptprodukt selbst durch sorgfältige Destillation nicht vom Ausgangsstoff und der ebenfalls entstandenen dimethylierten Verbindung getrennt werden kann, wurde α-Methylacetessigsäureethylester durch Methylierung des aus Acetessigester und Pyrrolidin unter Wasserabspaltung nahezu quantitativ entstehenden β-Pyrrolidinocrotonsäureethylester und Hydrolyse des Zwischenprodukts gewonnen [60]. Der so in guter Ausbeute und ausgezeichneter Reinheit gewonnene α-Methylacetessigester wurde mit dem p-substituierten diazotierten Anilin bei 5°C in einem auf pH 5 gepufferten wässrig-ethanolischem System nach Japp-Klingemann zum entsprechenden Phenylhydrazon umgesetzt. Das ölige Reaktionsprodukt wurde nach der Aufarbeitung ohne weitere Reinigung zum Ethyl-Indol-2-carboxylat cyclisiert.

Abbildung 16: Formelschema zur Synthese von 5-Fluor- und 5-Methylindol



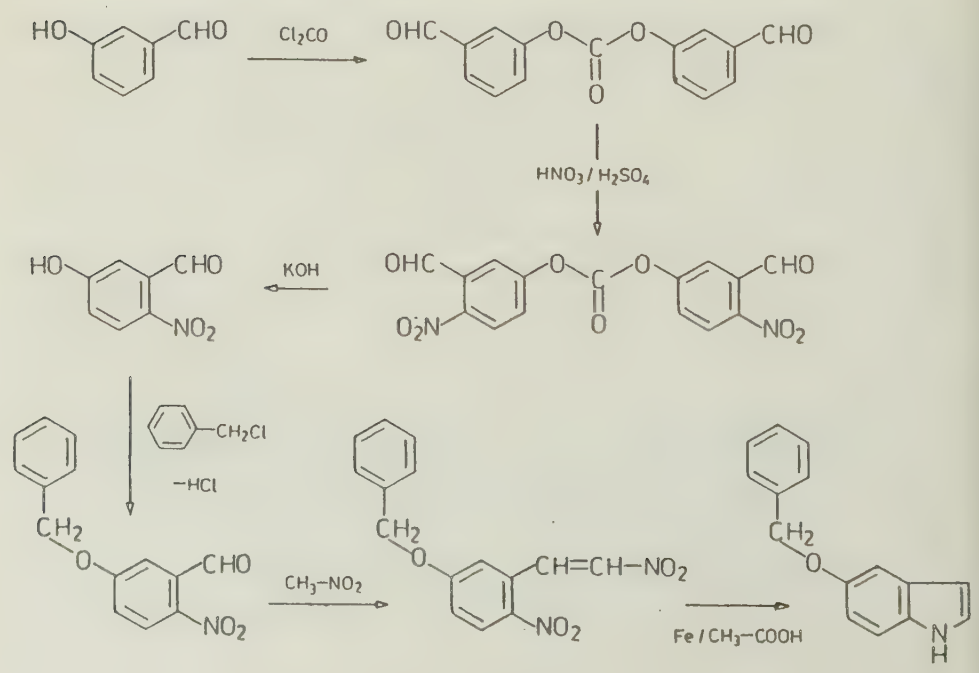
R = –F, –CH_3

Während durch Rückflußkochen in mit HCl gesättigtem Ethanol der Ringschluß nur zu etwa 20 % bewerkstelligt werden konnte, verbesserte der Einsatz einer 5 %-igen Lösung von H_2SO_4 in Eisessig die Ausbeuten auf über 50 %. Die Esterspaltung verlief nahezu quantitativ und auch die Decarboxylierung ließ sich in siedendem Chinaldin bei Zusatz von etwas Kupferpulver in guten Ausbeuten durchführen.

2.2) 5-Benzyloxyindol [61] nach der Nenitzescu-Methode

Obwohl auch 5-Benzyloxyindol relativ problemlos mittels der Fischerschen Indolsynthese dargestellt werden kann [62], sollte auch die alternative Darstellungsweise über die reduktive Cyclisierung von 2,β-Dinitrostyrolen geprüft werden.

Abbildung 17: 5-Benzyloxyindol nach Nenitzescu

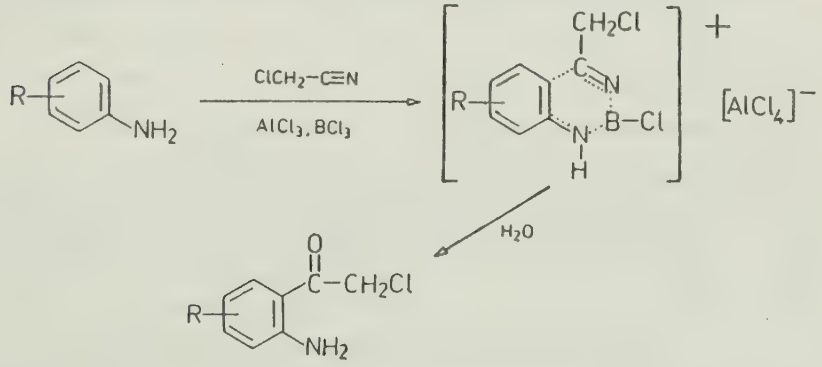


Wie schon im vorigen Kapitel erwähnt, stellt die Darstellung der Ausgangsstoffe das größte Problem dar. Da m-Hydroxybenzaldehyd ebenso wie sein O-Benzylderivat nicht direkt an der gewünschten Position nitriert werden kann, muß die OH-Gruppe erst durch Veresterung mit Phosgen geschützt werden. Erst danach kann die Nitrogruppe eingeführt werden. Nach Verseifung des nitrierten Diesters wurde die freigesetzte OH-Gruppe benzyliert und der Formylrest mittels Kondensation mit Nitromethan in die β-Nitrovinylgruppe überführt. Abschließend erfolgte durch Reaktion mit Eisen in essigsaurer Lösung die Schließung des Indolrings. Obwohl alle Reaktionsschritte im großen und ganzen problemlos zu bewerkstelligen waren, muß gesagt werden, daß der Umgang mit dem hochgiftigen Phosgen einige unangenehme Sicherheitsvorkehrungen erforderlich macht und auch die Zahl der Stufen nicht kleiner ist als bei der Synthese nach Fischer.

3) Die Indolsynthese nach Sugasava [2)]

Die selektive o-Acylierung von Anilinen oder den entsprechenden N-Acetylderivaten nach Friedel-Crafts, die bislang bei Deri-

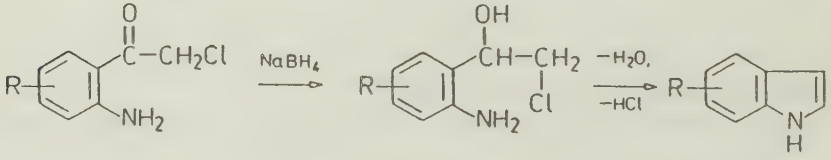
Abbildung 18: Selektive o-Chloracetylierung von Anilinen



vaten mit freier p-Position nur in sehr geringem Maß beobachtet wurde [63,64], konnte erstmals durch Einsatz einer Mischung von BCl_3 und $AlCl_3$ als Katalysator mit Nitrilen in einer Variante der Houben-Hösch-Reaktion in befriedigenden Ausbeuten durchgeführt werden [65]. Die Ursache dieser Selektivität ist vermutlich in der Bildung eines stabilisierten cyclischen Übergangszustands aus dem primär entstehenden Aminochloroboran zu sehen, aufgrund dessen nur o-Substitution eintreten kann.

Der zweite Schritt zum Indolsystem, die Ringschlußreaktion, verläuft über die Reduktion der Ketogruppe zum Alkohol (isolierbare Zwischenstufe) mit nachfolgender Cyclisierung unter Abspaltung von HCl und H_2O.

Abbildung 19: Reduktive Schließung des Indolrings

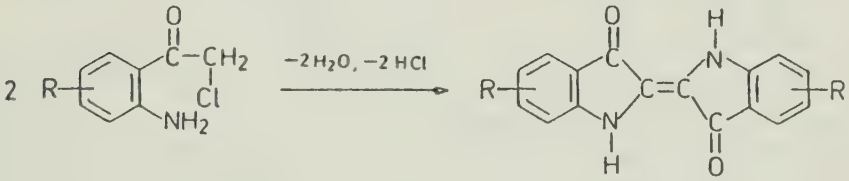


Um die ganze Bandbreite dieser Reaktion zu erforschen, wurde als erstes versucht, sämtliche nur am Benzolring substituierten Methylindole auf diese Art darzustellen, um dann, wenn möglich, die Ergebnisse als Richtschnur für die Synthese der analogen Benzyloxyindole anzuwenden, die als Ausgangsstoffe zur Darstellung biologisch relevanter Strukturen größere Bedeutung haben und die auf anderen Wegen nur als vielstufige Präparate erhältlich sind. Alle hergestellten Zwischenstufen waren bislang noch nicht beschrieben.

3.1) Methylindole

Alle drei isomeren Toluidine reagierten mit äquimolaren Mengen BCl_3, $AlCl_3$ und Chloracetonitril in Benzol bei 80°C in der gewünschten Weise. Die Ausbeuten an den o-chloracetylierten Anilinen lagen durchweg über 50 %. m-Toluidin ergab unter den angegebenen Bedingungen fast ausschließlich das thermodynamisch stabilere 2-Amino-4-methyl-α-chloracetophenon. Die Ausbeute an sterisch stärker gehindertem 6-Methylisomeren konnte durch kinetische Kontrolle des Reaktionsverlaufs, d. h. durch Absenkung der Reaktionstemperatur und Ersetzen des $AlCl_3$ durch das weniger aktive $ZnCl_2$, auf etwa ein Drittel des stabileren 4-Methylprodukts gesteigert werden. Problematisch war die Trennung der beiden Isomeren, da ihr chromatographisches Laufverhalten in den verschiedenen Lösungsmitteln ähnlich ist. Als weitere Erschwernis trat bei längerem Zutritt von Sauerstoff eine Dimerisierung zu einem Indigoderivat ein, die sich durch intensive Blaufärbung der

Abbildung 20: Indigoderivate aus 2-Amino-α-chloracetophenonen

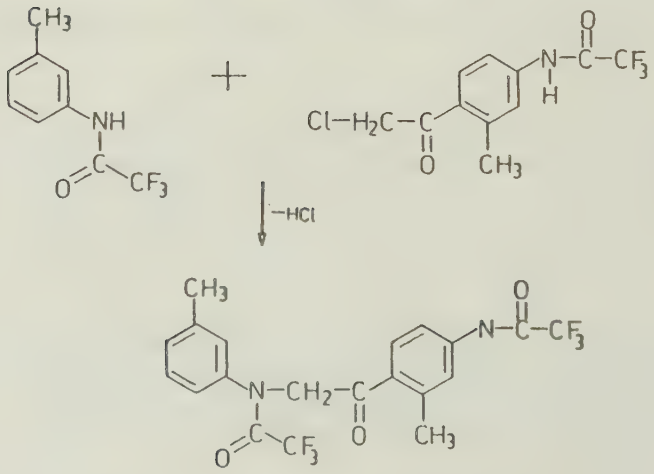


Lösung bemerkbar machte. Größere Erfolgsaussichten als die direkte Chromatographie der Mischung bietet die vorherige Acylierung des Gemisches und erst dann die Trennung der beiden derivatisierten Isomeren.

Als erster Versuch wurde das Reaktionsgemisch mittels TFAA trifluoracetyliert, da mit diesem aggressiven Reagenz auch bei

niederen Temperaturen eine eventuelle sterische Abschirmung der von zwei Resten umgebenen Aminogruppe des 6-Methylisomeren überwunden werden sollte. Beim Umkristallisieren aus CCl_4 fiel zwar das N-trifluoracetylierte 4-Methylisomere fast vollständig aus, bei der säulenchromatographischen Aufarbeitung des Rückstands wurde aber kein trifluoracetyliertes 6-Methylisomeres erhalten. Anstelle dessen konnte ein Kondensationsprodukt des trifluoracetylierten 4-Methylisomeren mit ebenfalls trifluoracetyliertem Ausgangsstoff (N-Trifluoracetyl-m-toluidin) isoliert werden. Die Struktur des Kondensationsprodukts konnte mittels ^{1}H-NMR und ^{13}C-NMR, Massenspektroskopie und einer Elementaranalyse eindeutig aufgeklärt werden.

Abbildung 21: Entstehung und Struktur eines Nebenprodukts beim Trennversuch der Isomeren durch Umsetzung mit TFAA



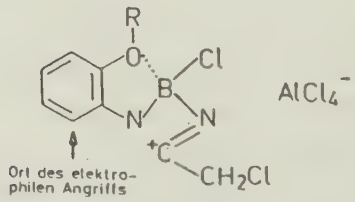
Eine erfolgreiche Trennung der beiden Isomeren gelang nach Acetylierung des Reaktionsgemischs mit Acetanhydrid durch fraktionierte Kristallisation aus CCl_4. Als erstes fällt das acetylierte 4-Methylisomere aus, danach das gesuchte 2-Acetylamino-6-methyl-α-chloracetophenon und als letztes N-Acetyl-m-toluidin. Die Acetylierung der Isomeren kann durch halbstündiges Rückflußkochen in methanolischer HCl problemlos rückgängig gemacht werden. Die reduktive Schließung des Indolrings durch Umsetzung des jeweiligen 2-Amino-α-chloracetophenons mit $NaBH_4$ in Dioxan ergab ausnahmslos gute bis ausgezeichnete Ausbeuten (58 - 82 %).

3.2) Benzyloxyindole

Die Übertragung dieser Resultate auf die Synthese von Benzyloxyindolen gelang jedoch nur mit Einschränkungen. Das Hauptproblem liegt darin, daß BCl_3 und $AlCl_3$ nicht nur die Friedel-Crafts-Acylierung von Aromaten katalysieren, sondern auch die Abspaltung einer über eine Etherfunktion gebundenen Benzylgruppe herbeiführen. In den ersten Vorversuchen, die analog der Umsetzung der Toluidine durchgeführt wurden, konnten die gewünschten Produkte nur in Spuren nachgewiesen werden. Es konnte mittels ^{1}H-NMR eindeutig gezeigt werden, daß als Hauptnebenreaktion die Debenzylierung stattgefunden haben mußte. Erst durch Erniedrigung der Bortrichloridkonzentration von äquimolaren Mengen bezüglich des eingesetzten Anilins um ein Drittel und Einsatz des wesentlich schwächeren Friedel-Crafts-Katalysators $ZnCl_2$ anstelle von $AlCl_3$ nebst drastischer Verkürzung der Reaktionszeit auf eine halbe Stunde konnten aus p- und m-Benzyloxyanilin die jeweiligen o-chloracetylierten Produkte in Ausbeuten von knapp 10 % gewonnen werden. Die beiden aus m-Benzyloxyanilin entstehenden Isomeren konnten im Gegensatz zu den entsprechenden Methylderivaten ohne größere Probleme säulenchromatographisch getrennt werden. Das

Verhältnis der beiden Isomeren war nur leicht zugunsten des stabileren 4-Benzyloxy-Isomeren verschoben (etwa 60 : 40). Alle Versuche, o-Benzyloxyanilin auf die gleiche oder eine ähnliche Weise umzusetzen, schlugen fehl. Das gewünschte Produkt konnte nicht einmal in Spuren nachgewiesen werden. Da das analoge o-Methylanilin ohne Probleme und in ausgezeichneter Ausbeute reagierte, muß die Ursache für das negative Ergebnis speziell an den Eigenschaften der o-Benzyletherfunktion zu finden sein. Möglicherweise lagert sich BCl_3 chelatartig an die benachbarten funktionellen Gruppen an, so daß das entstehende elektrophile C-Atom des Chloracetonitrils im Übergangszustand zu weit von der o-Position bezogen auf die Aminogruppe entfernt ist, um noch reagieren zu können.

Abbildung 22: Übergangszustand von o-Alkoxyanilinen bei der Acylierung nach Sugasava

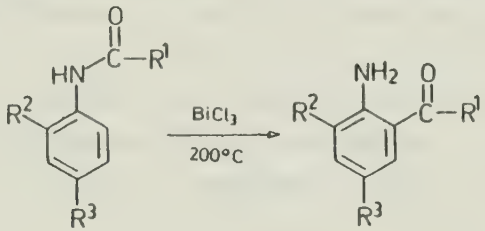


Der zweite Schritt zum Indolsystem, die Umsetzung mit $NaBH_4$, verlief auch bei den drei erhaltenen Benzyloxyderivaten problemlos. 5- und 6-Benzyloxyindol wurden in Ausbeuten von über 60 % erhalten, nur der Ringschluß zum 4-Benzyloxyindol erbrachte eine relativ bescheidene Ausbeute von 31 %.

In der Literatur ist eine weitere Methode zur selektiven o-Acylierung von Anilinen beschrieben [66]. Durch Wismuttrichlorid-Katalyse sollen sich N-Acetylaniline zu den entsprechenden o-sub-

stituierten Anilinen bei etwa 200 °C in Ausbeuten von 40 bis 80 % umlagern lassen. Obwohl in der angegebenen Literaturstelle die Umlagerung von 4-Methyl-N-(ω-chloracetyl)-anilin zu dem von mir nach der im vorangehenden Kapitel beschriebenen Methode hergestellten 2-Amino-5-methyl-ω-chloracetophenon ausdrücklich beschrieben ist (Ausbeute 55 %), gelang es mir nicht, die veröf

Abbildung 23: Umlagerung von N-Acetyl- zu o-Acetylanilinen



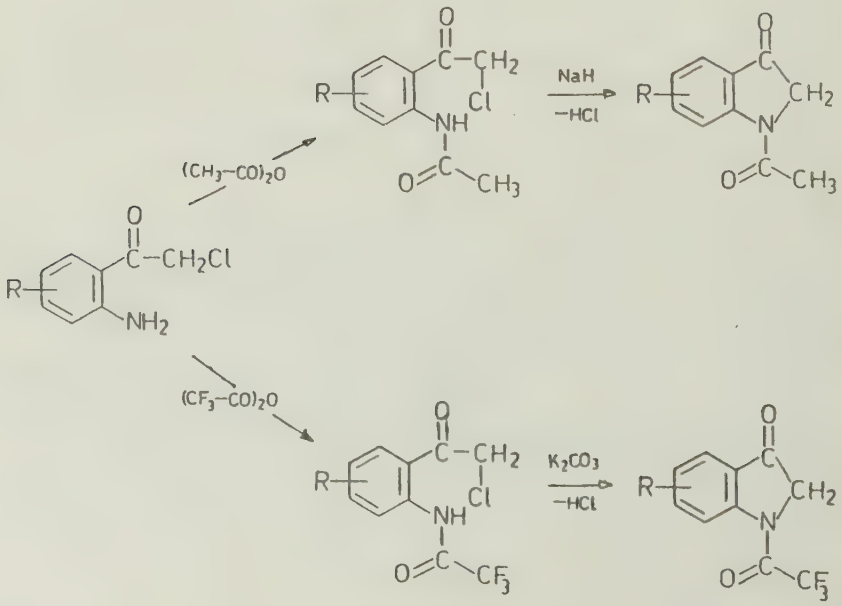
fentlichten Ergebnisse zu reproduzieren. In mehreren Versuchen, die sich exakt an die angegebenen Versuchsbedingungen hielten, war es unmöglich, auch nur Spuren des gewünschten Produkts nachzuweisen. Desweiteren weichen auch die zur Charakterisierung des Produkts in dieser Veröffentlichung ausschließlich herangezogenen MS-Daten deutlich von den von mir erhaltenen Werten ab. Ebensowenig gelang es, 4-Benzyloxy-N-(ω-chloracetyl)anilin analog zu der beschriebenen Methode zum o-chloracetylierten Produkt umzulagern, so daß doch erhebliche Zweifel an der Korrektheit der publizierten Reaktionsweise und der erfolgten Strukturzuordnung der erhaltenen Produkte angebracht sind. Insbesondere ist zu bemerken, daß die Massenspektroskopie wohl die am wenigsten zur Charakterisierung einer Umlagerungsreaktion geeignete moderne Strukturaufklärungsmethode ist.

4) 1-Acylindolin-3-on-Derivate

Da man auch von Indolin-3-onen ohne größere Probleme zum Tryptaminsystem gelangen kann, wurden auch die am Stickstoff acetylierten bzw. trifluoracetylierten Methyl- bzw. Benzyloxyindolin-3-one hergestellt, die aber aufgrund ihrer bisherigen schweren Zugänglichkeit nur sehr selten als Ausgangsstoffe für Tryptamine benutzt wurden. Bislang waren nur die in 5-Stellung substituierten Derivate bekannt.

Nach Acetylierung der 2-Amino-ω-chloracetophenone, die im Normalfall mit Acetanhydrid in CCl_4 bei 80°C nahezu quantitativ abläuft, wurde mit der starken Base NaH der Indolin-3-on-Ring unter HCl-Abspaltung geschlossen. Die Reaktionszeit ist deutlich abhängig von der Stellung des Substituenten, jedoch konnten aufgrund der wenigen untersuchten Verbindungen keine allgemeinen

Abbildung 24: Cyclisierung von 2-Amino-ω-chloracetophenonen zu Indolin-3-onen



Regeln für die Reaktionsführung aufgestellt werden. Auch bei dieser Reaktion sollte möglichst Luftsauerstoff ausgeschlossen werden, da sonst leicht Indigo-Derivate entstehen, die durch ihre intensive Färbung auffallen und selbst in geringer Konzentration die Reinigung des Produkts sehr erschweren. Im kristallinen Zustand sind die Produkte jedoch stabil. Die Ausbeuten sind i. a. gut bis ausgezeichnet, nur bei sterisch gehinderten Systemen treten schon bei der Acetylierung relativ viele Nebenprodukte auf. In diesen Fällen bietet sich die Trifluoracetylierung an, die aufgrund der größeren Reaktivität von TFAA gegenüber Acetanhydrid unter schonenderen Bedingungen durchgeführt werden kann. Auch der Ringschluß zum Indolin-3-on kann dann schon mit der schwachen Base K_2CO_3 in ausgezeichneten Ausbeuten bewerkstelligt werden, so daß für empfindliche bzw. sterisch gehinderte Derivate dieser Weg vorzuziehen ist.

5) Kritischer Vergleich der Synthesemethoden

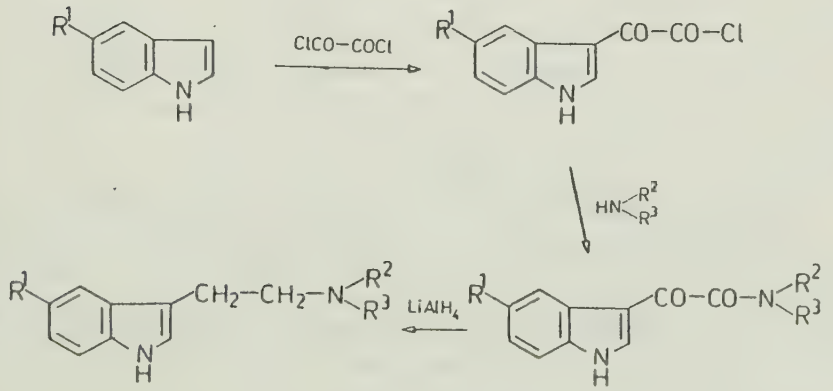
Als Fazit dieser Versuche sollte festgehalten werden, daß die Anwendung der Indolsynthese nach Sugasawa [2] eine bedeutende Vereinfachung speziell für die Synthese von am Pyrrolring unsubstituierten Indolen gebracht hat: Alle vier nur am Benzolring substituierten Monomethylindole, die bisher meist nach Reissert [67,68] in vier bis sechs Stufen synthetisiert wurden, konnten in nur zwei Stufen dargestellt werden. Auch drei bislang nur in vielstufigen Synthesen erhältliche Benzyloxyindole konnten auf diesem Weg zugänglich gemacht werden, leider jedoch in deutlich herabgesetzter Ausbeute. Dieser wenig erfreuliche Aspekt wird aber durch die im Vergleich zu beschriebenen Darstellungsmöglichkeiten wesentlich einfachere und schnellere Durchführbarkeit wettgemacht. Eine weitere Verbesserung würde der Einsatz einer durch Friedel-Crafts-Katalysatoren weniger leicht abspalt-

baren Schutzgruppe für die OH-Gruppe mit sich bringen. Die Trennung der bei m-substituierten Anilinen auftretenden Isomeren bereitet gewisse Schwierigkeiten. Zwar kann durch thermodynamisch kontrollierte Reaktionsführung die fast ausschließliche Bildung des stabileren Isomeren erreicht werden, vom sterisch stärker gehinderten Isomeren ist aber bei kinetischer Reaktionskontrolle bestenfalls ein Anteil von 50 % zu erwarten. Zur Trennung der beiden Isomeren können einerseits direkt säulenchromatographische Methoden herangezogen werden, andererseits vereinfacht eine vorausgehende Acylierung des Isomerengemischs das Problem deutlich, da die Acylderivate ausgeprägtere chromatographische Unterschiede aufweisen und i. a. auch wesentlich besser kristallisieren, so daß eine Trennung meist schon durch fraktionierte Kristallisation möglich ist. Es empfiehlt sich dann jedoch, zur Tryptaminsynthese den Weg über die Indolin-3-on-Zwischenstufe zu wählen, da dann die sofortige Abspaltung der Acetylgruppe entfällt. Auch diese Flexibilität bei der Syntheseplanung muß als Pluspunkt dieser neuen Indolsynthesemethode hervorgehoben werden.

6) Synthese von Tryptaminderivaten mittels der Oxalylchlorid-Methode nach Speeter und Anthony [44]

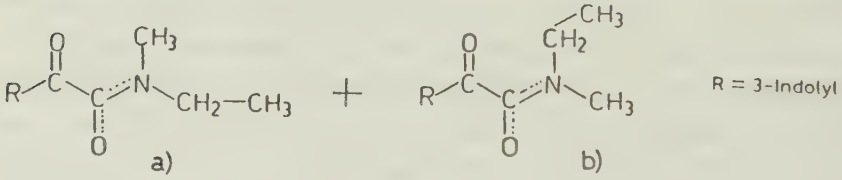
Insbesondere für die Synthese von Tryptaminderivaten mit unterschiedlich substituiertem Seitenkettenstickstoff bietet diese Methode einige Vorteile, da das zunächst hergestellte Indol-3-glyoxylchlorid neben Ammoniak auch mit beliebigen primären und sekundären Aminen umgesetzt werden kann. Wegen der drastischen Verringerung der Basizität des Aminstickstoffs nach der Umsetzung zu einem Säureamid ist die Bildung von Bis-3-indolylglyoxylamiden beim Einsatz von NH_3 bzw. primären Aminen bei vorsichtiger Reaktionsführung kaum zu befürchten. Nur bei einer geplanten Veränderung der Seitenkette in α- bzw. ß-Position muß nach alternativen Darstellungsmöglichkeiten gesucht werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurden nach dieser Methode eine Reihe von tertiären Tryptaminderivaten als mögliche Vergleichssubstanzen bzw. innere Standards für gaschromatographische Untersuchungen zu den natürlich vorkommenden, biologisch aktiven Vertretern dieser Stoffklasse, N,N-Dimethyltryptamin und Bufotenin, dargestellt.

Abbildung 25: Tryptaminsynthese nach Speeter und Anthony



Die Umsetzungen verliefen ohne Ausnahme problemlos und in guten Ausbeuten. Die gelben bis orangen 3-Indolylglyoxylchloride wurden ohne weitere Reinigung direkt zu den gut kristallisierenden 3-Indolylglyoxylamiden umgesetzt. Bemerkenswert ist, daß das bislang noch nicht beschriebene N-Methyl-N-ethyl-3-indolylglyoxylamid aufgrund von Doppelbindungsanteilen in der C-N-Bindung der Amidgruppe in zwei Isomeren anfällt:

Abbildung 26: Cis/Trans-Isomerie bei 3-Indolylglyoxylamiden

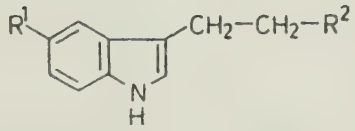


Sowohl ^{1}H-NMR als auch ^{13}C-NMR zeigen für die abgebildeten isomeren Teilstrukturen jeweils zwei verschiedene Signale im Verhältnis von etwa 3 : 1, was durch die bevorzugte Bildung des sterisch weniger gehinderten Isomers (a) mit der Sauerstoffunktion und der relativ kleinen Methylgruppe in cis-Konfiguration erklärt werden kann. Bei den symmetrisch substituierten Glyoxylamiden ergeben, wie nicht anders zu erwarten, die an den Amid-Stickstoff gebundenen Alkylreste zwei Signale im Verhältnis 1:1.

Die $LiAlH_4$-Reduktion der Glyoxylamide wurde in THF durchgeführt; schwer lösliche Derivate wurden mittels eines Thiele-Pape-Extraktors in die $LiAlH_4$-Suspension einextrahiert.

Einiges experimentelles Geschick erfordert die Kristallisation der freien Tryptaminbasen. 5-Fluor-DMT, das bislang nur als zähflüssiges Öl beschrieben wurde [69], konnte nach zweimonatigem Stehen im Tiefkühlschrank bei -20°C als kristalliner Feststoff mit überraschend hohem Schmelzpunkt erhalten werden, während

Tabelle 1: Dargestellte tertiäre Tryptaminderivate



Nr.	R^1	R^2	Fp. (Lit.-Fp.) [°C]	Lit.
I	H	$N(CH_3)(C_2H_5)$	156 — (Pikrat)	70)
II	H	$N(C_2H_5)_2$	84 (85-88)	163)
III	CH_3	$N(CH_3)_2$	95 (99-100)	164)
IV	F	$N(CH_3)_2$	82-83 —	69)
V	F	N-Pyrrolidin	113 —	—
VI	O-CH_2-ϕ	$N(C_2H_5)_2$	159 (162) (x HOOC-COOH)	165)
VII	O-CH_2-ϕ	N-Pyrrolidin	193 (198) x HCl	165)
VIII	OH	$N(C_2H_5)_2$	148 (150-151)	165)
IX	OH	N-Pyrrolidin	203 (204-206)	165)

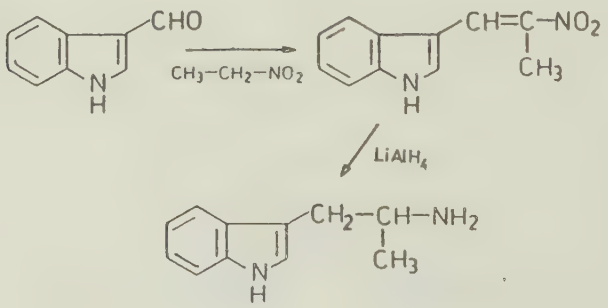
N-Methyl-N-ethyltryptamin auch nach mehreren Anläufen nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte und, wie auch in der Literatur angegeben [70], als Öl anfiel. Es wurde durch sein Pikrat charakterisiert. 5-Fluor-3-(2-pyrrolidinoethyl)indol war bislang noch nicht beschrieben.

Die Debenzylierung der Derivate mit einem Benzyloxyrest erfolgte mit einem Pd/Aktivkohle-Katalysator bei 5 bar Wasserstoffdruck innerhalb von 5 Stunden und verlief quantitativ.

7) Synthese von α-Methyltryptamin [71]

Die Methode der Wahl zur Darstellung von α-alkylsubstituierten Tryptaminderivaten besteht darin, Indol-3-aldehyde mit Nitroalkanen umzusetzen mit anschließender Reduktion des entstandenen 3-Nitrovinylindols zu dem entsprechenden α-Alkyltryptaminderivat.

Abbildung 27: Synthese von α-Methyltryptamin



α-Methyltryptamin konnte problemlos auf diese Weise hergestellt werden. Eine Trennung des racemischen Gemischs wurde nicht versucht.

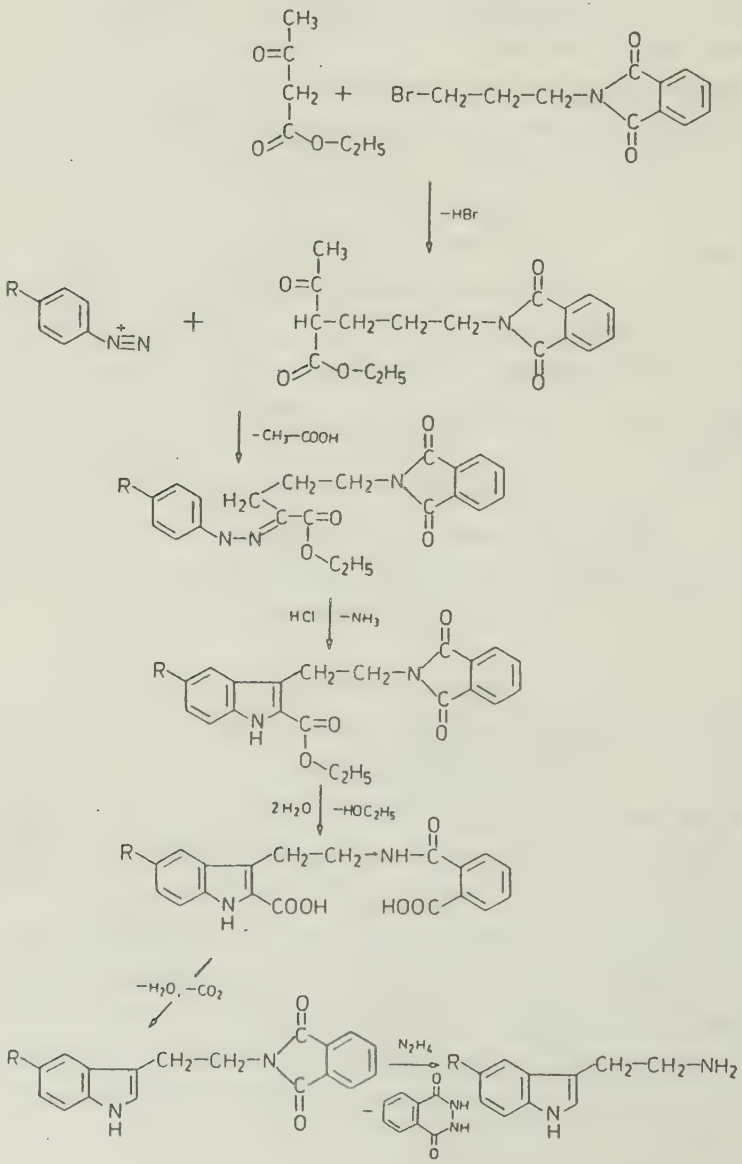
8) Synthese von 5-Methyl- und 5-Fluortryptamin aus nicht indolischen Vorstufen

Da es natürlich prinzipiell einfacher ist, das gesamte Tryptamingerüst in einem Schritt aufzubauen als erst das Indolsystem zu synthetisieren und später die Seitenkette einzuführen, wurden zwei Tryptaminderivate nach Bretherick, Gaimster und Wragg [51], einer auf der Fischerschen Indolsynthese fußenden Methode, die sich zur Darstellung von 5-Benzyloxy- und 5-Methoxytryptamin bewährt hat, synthetisiert. Während für 5-Methyltryptamin schon eine Vorschrift in der Literatur [72] existiert, wurde 5-Fluortryptamin noch nie auf diese Weise synthetisiert. Ausgehend von den primären Tryptaminderivaten wurden auch die beiden N-monomethylierten Verbindungen hergestellt, um auch für sekundäre Tryptamine bei Bedarf Vergleichssubstanzen bzw. innere Standards zur Verfügung zu haben. N,5-Dimethyltryptamin war bislang noch nicht beschrieben, N-Methyl-5-Fluortryptamin wird zwar in der Literatur erwähnt [73], jedoch beruht das Literaturzitat auf einer Verwechslung zwischen N-Methyl-5-Fluortryptamin und dem tatsächlich beschriebenen α-Methyl-5-Fluortryptamin [74].

8.1) Beschreibung der Synthese (siehe Abb. 28)

Ethyl-5-phthalimido-2-valeriansäure, die durch Alkylierung des Natriumsalzes des Acetessigesters mit 3-Brompropylphthalimid gewonnen wurde, läßt sich bei pH 5 mit einem Diazoniumsalz nach Japp-Klingemann unter Abspaltung des Acetylrests zu dem entsprechenden Phenylhydrazon umsetzen. Dieses wird ohne weitere Reinigung durch Rückflußkochen in mit HCl gesättigtem Ethanol zum Indolsystem cyclisiert. Nach Verseifung in ethanolischer KOH, bei der nicht nur die Esterbindung gespalten , sondern auch das Phthalimidsystem halbseitig geöffnet wird, dehydratisiert man bei ca. 200°C (Wiederherstellung der Phthalimidoschutzgruppe), dann

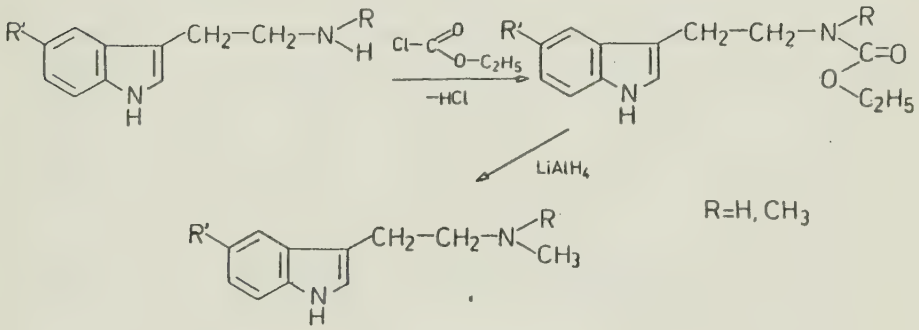
Abbildung 28: Synthese von 5-Methyl- und 5-Fluortryptamin nach der Methode von Bretherick et al. [51]



wird bei 250 bis 280°C CO_2 abgespalten. Die Freisetzung der Seitenkettenaminfunktion erfolgt durch Hydrazinolyse unter Bildung von Phthalhydrazid und freiem Tryptaminderivat (siehe auch Tabelle 2 auf folgender Seite).

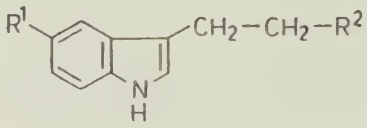
Zur Monomethylierung des Seitenkettenstickstoffs eignet sich am besten die sehr schonende Methode von Horner und Skinner [75].

Abbildung 29: Monomethylierung von Tryptaminen nach Horner und Skinner [75]



Hierbei wird das Tryptamin mit Chlorameisensäureethylester zu dem entsprechenden Urethan umgesetzt, das dann ohne weitere Reinigung mit $LiAlH_4$ zu dem gewünschten N-Monomethyltryptaminderivat reduziert werden kann. Dimethylierte Tryptamine können bei Bedarf durch Wiederholung dieses Cyclus dargestellt werden (siehe auch Tabelle 2 auf folgender Seite).

Tabelle 2: Nach der Methode von Bretherick hergestellte primäre Tryptamine nebst ihren N-Monomethylderivaten



Nr.	R^1	R^2	Fp. (Lit.-Fp.) [°C]	Lit.
X	CH_3	NH_2	97	168)
XI	CH_3		—	—
XII	F	NH_2	79-80	169)
XIII	F		—	—

9) Präparative Darstellung von für die gaschromatographische Analytik derivatisierten Tryptaminen

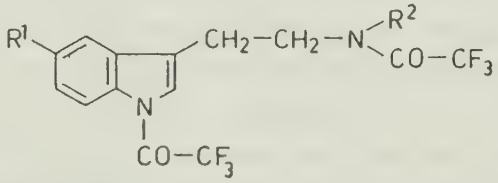
9.1) Trifluoracetylierte Tryptamine

Obwohl die Perfluoracetylierung in der gaschromatographischen Analytik von Tryptaminen weitverbreitet ist [76], sind außer den massenspektroskopischen Daten wenig Einzelheiten über die chemischen und sonstigen Eigenschaften dieser Derivate bekannt [77,78].

Deshalb wurde im Rahmen dieser Arbeit von 5-Methyl- und 5-Fluortryptamin, sowie ihren am Seitenkettenstickstoff monomethylierten Analoga, jeweils die 1,N-Bistrifluoracetylderivate hergestellt und einer eingehenden spektroskopischen Untersuchung unterzogen. Die Derivate bildeten sich nahezu quantitativ nach zweistündigem Rückflußkochen der freien Tryptaminbasen mit überschüssigem TFAA in Benzol. Tertiäre Tryptamine reagieren unter diesen Bedingungen zu salzartigen Produkten [77], d. h. die am Indolstickstoff monotrifluoracetylierten Derivate sind auf die beschriebene Art und Weise nicht erhältlich.

Wie aus der Tabelle 3 ersichtlich, handelt es sich durchweg um kristalline Verbindungen mit höherem Schmelzpunkt als die entsprechenden underivatisierten Tryptamine. Trotzdem sind aber

Tabelle 3: Trifluoracetylierte Trtyptamine

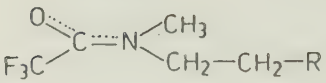


Nr.	R^1	R^2	FP. [°C]	FP. (fr. Base)
XIV	CH_3	H	162	97
XV	CH_3	CH_3	130,5	104–105
XVI	F	H	132	79–80
XVII	F	CH_3	116	78–81

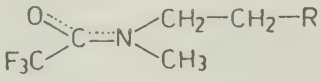
die trifluoracetylierten Verbindungen deutlich flüchtiger als die freien Basen.

Interessante Ergebnisse liefert die Interpretation der NMR-Spektren (siehe Experimenteller Teil). Die ^{1}H-NMR-Spektren der primären Tryptaminderivate weisen eine hervorragend aufgelöste Feinstruktur auf. So ist beispielsweise die H-F-Fernkopplung zwischen der Trifluormethylgruppe an der Seitenkette mit den beiden Protonen am α-C-Atom der Seitenkette deutlich im 400-MHz-Spektrum zu erkennen (J = 0,6 Hz). Für die Protonen im Indolringsystem wurden Kopplungen über bis zu fünf Bindungen beobachtet. Die Kopplungskonstanten konnten eindeutig zugeordnet werden. Im Gegensatz dazu zeigen die ^{1}H-NMR-Spektren der beiden N-monomethylierten Derivate eher breite, schlecht aufgelöste Konturen, obwohl die Einheitlichkeit der Substanzen gaschromatographisch gesichert war. Eine Erklärung hierfür liefert die Analyse der breitbandentkoppelten 100 MHz ^{13}C-NMR-Spektren. Während die Spektren der primären Tryptaminderivate außer den erwarteten Quartetts für die beiden CF_3-Gruppen und C=O-Gruppen und den Dubletts aufgrund der C-F-Fernkopplung im 5-Fluorderivat nur noch eine C-F-Fernkopplung am C2-Atom zeigen (q, J = 4,2 Hz), und sonst jedem C-Atom genau ein Signal zugeordnet werden kann, zeigen die Spektren der sekundären bistrifluoracetylierten Derivate für fast

Abbildung 30: Cis/Trans-Isomerie bei sekundären trifluoracetylierten Tryptaminderivaten



a)



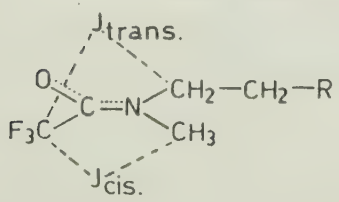
b)

alle C-Atome eine weitere Aufspaltung in zwei Signale im Verhältnis von etwa 3 : 1, was durch das Vorliegen von zwei Isomeren aufgrund der eingeschränkten Drehbarkeit der C-N-Amidbindung wegen Doppelbindungsanteilen bei niederen Temperaturen erklärt werden kann.

Die deutlich erhöhten Temperaturen bei der gaschromatographischen Trennung (ca. 200°C) führen zu einer Aufhebung der Rotationsbarriere, so daß unter diesen Bedingungen eine einheitliche Substanz vorliegt und nur ein Peak erscheint.

Äußerst interessant ist noch ein weiteres Detail der ^{13}C-NMR-Spektren von sekundären Tryptaminen. Im Gegensatz zu den primären Derivaten zeigen die sekundären Analoga auch C-F-Fernkopplungen im Bereich der Seitenkette, und zwar spalten die drei Fluoratome der Seitenkettentrifluoracetylgruppe das N-Methylsignal des höher konzentrierten Isomeren zu einem Quartett auf (J=3,6 Hz), ebenso wie das α-C-Atom des instabileren Isomeren (J=2,6 Hz). Erklärt werden kann dieses Verhalten durch folgende Überlegung: Man kann davon ausgehen, daß primäre Tryptaminderivate aufgrund sterischer Faktoren eine transoide Anordnung der beiden größten an die partielle C-N-Doppelbindung gebundenen Gruppen, dem Trifluormethylrest und dem Tryptaminsystem, zeigen. Offensichtlich ist die Kopplungskonstante bei dieser Anordnung zu klein, um eine meßbaren Aufspaltung des α-C-Atomsignals zu bewirken. Wird jetzt

Abbildung 31: C-F-Fernkopplungen bei trifluoracetylierten Tryptaminderivaten



R = 3-Indolyl

aber das Proton am Stickstoff durch eine Methylgruppe ersetzt (siehe Abbildung 31 auf der vorherigen Seite), so tritt zwischen der Trifluormethylgruppe und dem Methyl-C-Atom eine cisoide Fernkopplung von etwa 3 Hz auf, d. h. das stabilere und somit höher konzentrierte Isomer weist die abgebildete Konfiguration auf. Beim instabileren Isomer, bei dem die an den Stickstoff gebundenen Reste die Plätze tauschen, tritt jetzt natürlich die cisoide Fernkopplung am α-C-Atom der Seitenkette auf, während die jetzt transoid stehende Methylgruppe ein Singulett bleibt. Mittels der gleichen Überlegung läßt sich auch die Konfiguration der an den Indolstickstoff gebundenen Trifluoracetylgruppe ableiten. Da ausschließlich am C2-Atom des Indolsystems eine C-F-Fernkopplung beobachtet werden kann, muß dieses Atom cisoid bezüglich der CF_3-Gruppe angeordnet sein, was auch anhand sterischer Überlegungen als wahrscheinlich erscheint. Diese Konfiguration muß wesentlich stabiler sein als eine transoide Anordnung, da hier kein zweites Isomer nachgewiesen werden konnte. Erhärtet wird diese Argumentationsweise durch in der Literatur beschriebene, ähnlich angeordnete Beispiele, bei denen tatsächlich die cisoide Kopplungskonstante deutlich größere Werte annimmt als die transoide [79].

Weiter kann aufgrund der Aufspaltung auch weit entfernter C-Atome im Indolringsystem bei sekundären Tryptaminderivaten geschlossen werden, daß zumindest in Lösung die Seitenkette zum Ring hin gefaltet sein muß, und die trifluoracetylierte Aminogruppe in einer gewissen Wechselwirkung zum π-System des Ringgerüsts steht, da eine Konfigurationsänderung an einer relativ weit entfernten Seitenkette keinen so deutlichen Einfluß auf die ^{13}C-Werte des Ringsystems nehmen könnte.

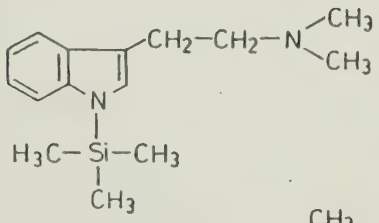
9.2) Darstellung von trimethylsilylierten Tryptaminen

Als Hauptalternative zur Trifluoracetylierung wird in der gaschromatographischen Analytik die Trimethylsilylierung der Tryptaminderivate angesehen. Die beiden Methoden ergänzen sich insofern, da mit TFAA primäre und sekundäre Tryptamine ohne Schwierigkeiten zu einheitlichen Derivaten umgesetzt werden können, während mit Trimethylsilylierungsreagentien ein labiles Produktgemisch aus ein- bis dreifach trimethylsilylierten Derivaten entsteht. Tertiäre Tryptamine, die mit TFAA salzartige Produkte bilden, können hingegen problemlos in einheitliche, relativ leicht flüchtige, am Indolstickstoff und an eventuell vorhandenen phenolischen OH-Gruppen trimethylsilylierte Derivate überführt werden.

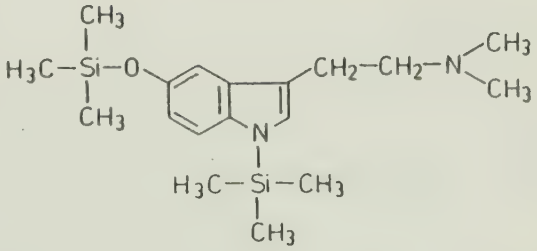
Eine nahezu quantitative Trimethylsilylierung von DMT und Bufotenin wurde durch einstündiges Erhitzen der freien Tryptaminbasen mit überschüssigem N,O-Bistrimethylsilylacetamid auf 150°C

Abbildung 32: Trimethylsilylierte Tryptaminderivate

XVIII



XIX



erreicht. Beim Bufotenin reagiert zuerst die phenolische OH-Gruppe, so daß bei geeigneter Reaktionsführung sogar eine Darstellung des Mono- oder Bistrimethylsilylderivats möglich ist. Die Produkte wurden destillativ gereinigt und als leicht gelbliche, relativ wenig viskose öle erhalten, die bei Feuchtigkeitsausschluß unbegrenzt haltbar sind, jedoch auch durch längeres Stehen im Tiefkühlschrank bei -20°C nicht zur Kristallisation gebracht werden können. Im Gegensatz zu den trifluoracetylierten Derivaten ist die Flüchtigkeit der trimethylsilylierten Tryptamine nicht wesentlich größer als die der underivatisierten Substanzen, zeigen im GC aber deutlich geringeres Tailing.

Sowohl die ^{1}H- als auch die ^{13}C-NMR-Daten beider Derivate konnten eindeutig zugeordnet werden und entsprechen völlig den Erwartungen.

II) Trifluoracetylierungsreagentien

1) Allgemeine Bemerkungen [76, 80]

Die Trifluoracetylierung oder allgemeiner eine Perfluoracylierung ist als Derivatisierungsschritt für die gaschromatographische Spurenanalytik aus mehreren Gründen weitverbreitet: Erstens wird durch die Perfluoracylierung die Polarität von Amino-, Hydroxy- und Thiolgruppen stark vermindert. In underivatisierter Form können diese Gruppen durch unspezifische Wechselwirkungen untereinander und mit dem Säulenmaterial zu schlechten chromatographischen Eigenschaften wie Peak-Verbreiterung, starkem Tailing und im Extremfall zur Zersetzung auf der Säule führen. Zweitens führt Perfluoracylierung trotz starker Erhöhung des Molekulargewichts zu einer deutlichen Steigerung der Flüchtigkeit der betreffenden Verbindung, d. h. die Arbeitstemperatur des Gaschromatographen kann gesenkt werden, was für die Analyse empfindlicher biologischer Substanzen von großer Bedeutung sein kann. Weiter führt die Perfluoracylierung z. B. der phenolischen OH-Gruppen der Catecholamine, die in underivatisierter Form sehr oxidationsempfindlich sind, zu einer gewissen Stabilisierung des Gesamtmoleküls. Schließlich bringt die Einführung von Fluoratomen die Möglichkeit, EC-Detektion einzusetzen, mit sich. Dadurch kann die Nachweisgrenze gegenüber einem herkömmlichen FID um mehrere Zehnerpotenzen abgesenkt werden.

Am weitesten verbreitet als Derivatisierungsreagentien sind Perfluorsäureanhydride, die hohe Reaktivität mit leichter Entfernbarkeit von überschüssigem Reagenz durch Abblasen im Stickstoffstrom verbinden. Nachteilig ist jedoch das bei der Reaktion entstehende acide Medium, das bei säurelabilen Stoffen zu Problemen führen kann.

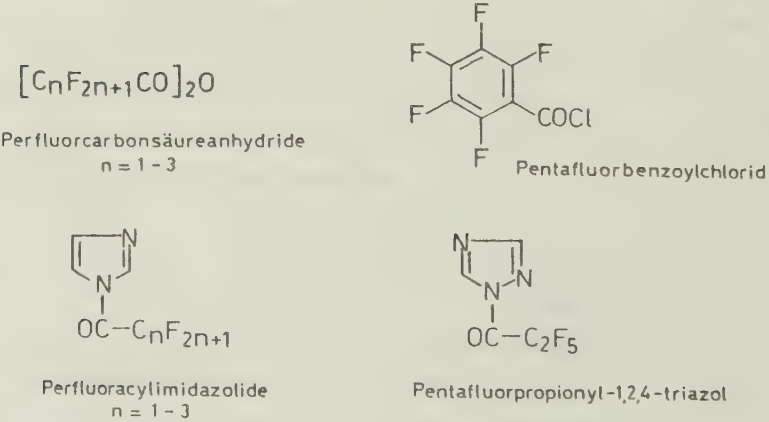
An Perfluorsäurehalogeniden wurden bis jetzt fast ausschließ-

lich Pentafluorbenzoylchlorid eingesetzt, das zwar eine große Reaktivität und ausgezeichnete ECD-Empfindlichkeit mit sich bringt, jedoch die Anwesenheit einer Hilfsbase zur Bindung des entstehenden Chlorwasserstoffs voraussetzt. Die Entfernung von überschüssigem Reagenz und vor allem des entstehenden HCl-Salzes der Hilfsbase sind unangenehme Notwendigkeiten.

Reagentien vom Typ der Perfluoracylimidazole bzw. der Perfluoracyl-1,2,4-triazole haben den Vorteil, eine basische Abgangsgruppe zurückzulassen, sind jedoch selbst ziemlich schwerflüchtig und sehr polar, so daß sie durch relativ aufwendige Extraktionsschritte entfernt werden müssen.

Ein sehr flüchtiges Reagenz mit nicht acider Abgangsgruppe ist

Abbildung 33: Strukturen von gängigen Trifluoracylierungsreagentien



$H_3C-N[CO-CF_3]_2$

N-Methylbistrifluoracetamid

N-Methylbistrifluoracetamid, das jedoch aufgrund seiner relativ geringen Reaktivität nicht für alle Derivatisierungsprobleme eingesetzt werden kann.

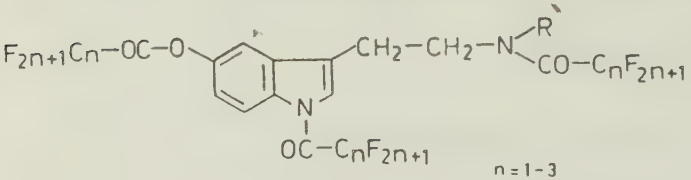
2) Perfluoracylierung von Tryptaminderivaten

Sowohl Tryptamin als auch Serotonin und ihre an der Seitenkette monomethylierten Derivate können ohne größere Schwierigkeiten durch Reaktion mit perfluorierten Anhydriden bei relativ niederen Temperaturen und mit eindeutigem Reaktionsverlauf in zwei- bzw. dreifach perfluoracylierte Derivate mit ausgezeichneten gaschromatographischen Eigenschaften überführt werden [62,81,82]. Primäre Indolalkylamine können auch nach Acylierung mit Acetanhydrid durch nachfolgende Reaktion mit Perfluoranhydriden zu spirocyclischen Derivaten mit guten gaschromatographischen Eigenschaften umgesetzt werden [83,84]. Weiter besteht bei primären und sekundären Tryptaminen die Möglichkeit einer selektiven Trimethylsilylierung von Indolstickstoff und phenolischen OH-Gruppen nebst nachfolgender Trifluoracetylierung der Seitenkette mit MBTFA [85].

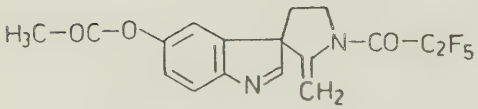
An der Seitenkette dimethylierte Derivate wie DMT reagieren mit Perfluoranhydriden zwar wie gewünscht in 1-Position, am tertiären Stickstoff der Seitenkette lagert sich jedoch ein weiteres Molekül TFAA zu einem salzartigen, nichtflüchtigem Addukt an [77], das zwar bei hohen Temperaturen (ca. 270°C) in relativ geringem Prozentsatz zu einer flüchtigen, am Indolstickstoff mono-trifluoracetylierten Verbindung zerfällt [86], jedoch erscheinen quantitative analytische Aussagen auf dieser Basis nicht sehr vertrauenserweckend.

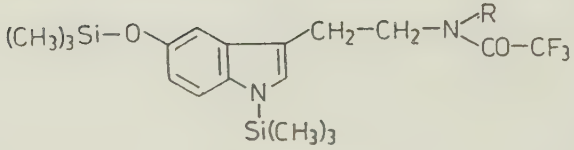
Als einzige, zur Perfluoracylierung von tertiären Indolalkylaminen geeignete Reagentien stehen bislang Perfluoracylimidazolide zur Verfügung [78,87], deren schwerwiegende Nachteile, ins-

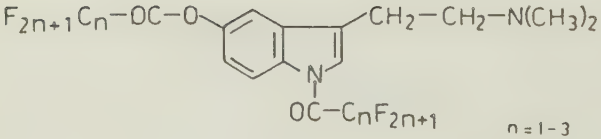
Abbildung 34: Struktuzen von perfluoracylierten Tryptaminderivaten



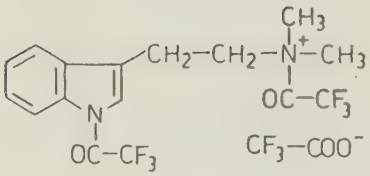
n = 1-3



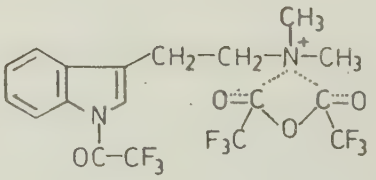




n = 1-3



oder



besondere bei der Spurenanalytik, schon im vorigen Abschnitt besprochen wurden (siehe S. 46).

Das in der Handhabung aufgrund seiner hohen Flüchtigkeit we-

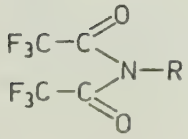
sentlich vorteilhaftere MBTFA, 1973 von Donike [88] eingeführt, ist bei niederen Temperaturen (<100°C) nur in der Lage, mit der primären bzw. sekundären Aminogruppe der Seitenkette von Indolalkylaminen zu reagieren. Für die Trifluoracylierung des Indolstickstoffs reicht die Reaktivität dieses Reagenzes unter diesen Bedingungen nicht aus. Erst bei Temperaturen von über 100°C nebst langen Reaktionszeiten wird auch eine Trifluoracetylgruppe am Indolstickstoff eingeführt [77], jedoch ist die Bildung von Nebenprodukten unter diesen drastischen Bedingungen praktisch nicht mehr zu vermeiden. In Anbetracht dieser Ausgangslage sollte im Rahmen dieser Arbeit versucht werden, neue Perfluoracylierungsreagentien mit nicht acider Abgangsgruppe, hoher Flüchtigkeit und für die Derivatisierung von tertiären Indolalkylaminen unter milden Bedingungen ausreichender Reaktivität zu entwickeln.

3) Trifluoracetylierungsreagentien vom Typ der N-Alkyl(Aryl)-bistrifluoracetamide

Neben dem schon im vorigen Kapitel erwähnten MBTFA war bislang nur sein unmethyliertes Homologes, ein Feststoff von relativ geringem Trifluoracetylierungspotential, bekannt [88].

Eine ganze Klasse neuer, potentieller Trifluoracetylierungsreagentien ist aber durch Variation des Restes R zugänglich. Einerseits kann über sterische Faktoren (Übergang von einem primären zu einem tertiären C-Atom am Stickstoff) Einfluß auf die Reaktivität dieser Verbindungsklasse genommen werden, anderer-

Abbildung 35: Trifluoracetylierungsreagentien vom Typ der N-Alkyl(Aryl)bistrifluoracetamide



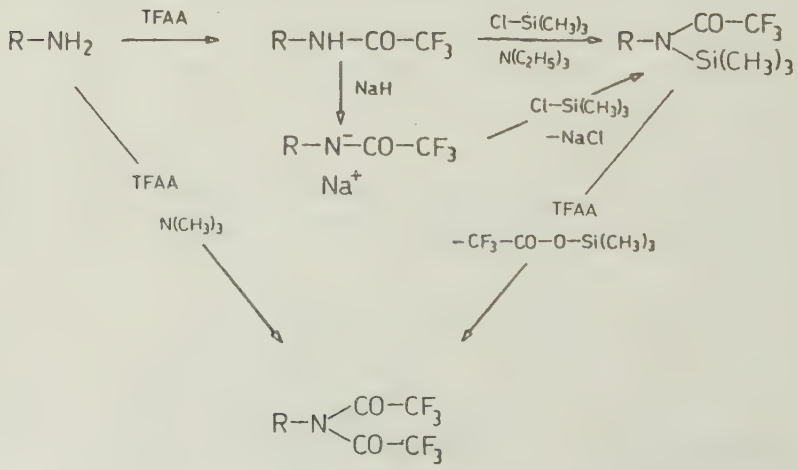
bekannt: R = H, CH_3
zu untersuchen: R = Alkyl (prim., sek., tert.)
R = Aryl
R = Perfluoralkyl (-aryl)
R = Trifluoracetyl

seits sollte auch durch Einführung stärker elektronenziehender Gruppen wie Perfluoralkyl- bzw. Perfluorarylresten durch Erhöhung der Elektrophilie der Carbonylkohlenstoffe die Reaktivität dieser Verbindungsklasse gegenüber dem Indolsystem erhöht werden [89,90]. Eine weitere Steigerung der Reaktivität sollte die Einführung einer dritten Trifluoracetylgruppe mit sich bringen, d. h. der Übergang vom Bistrifluoracetamidsystem zum Tristrifluoracetamid.

3.1) Synthese der Bistrifluoracetamide

Die Synthesen wurden nach der Methode von Donike über trimethylsilylierte Zwischenstufen durchgeführt [88], und diese dann mit TFAA zu den gewünschten Bisamiden und Trifluoressigsäuretrimethylsilylester umgesetzt. Für die Herstellung analytischer Proben ist als Alternative auch die direkte Umsetzung von Aminen mit TFAA in Benzol in Gegenwart von Trimethylamin als Hilfsbase beschrieben [91].

Abbildung 36: Synthesemöglichkeiten für Bistrifluoracetamide



Die Monotrifluoracetylierung von Aminen wurde mit TFAA in Methylenchlorid bei 0 - -5°C durchgeführt. Es kann neben der freien Base auch das entsprechende Ammoniumsalz mit der äquivalenten Menge Triethylamin eingesetzt werden. Die Umsetzungen verlaufen praktisch quantitativ. Die nachfolgende Trimethylsilylierung verläuft am besten in Triethylamin, dem etwa 30 % Petrolether zugesetzt wird und bei Verwendung eines großen Überschusses an Chlortrimethylsilan [92]. Sterisch anspruchsvolle Amide, z. B. tert.-Butyltrifluoracetamid, reagieren auch unter diesen Bedingungen nur unvollständig und wurden über ihr Natriumsalz mit Trimethylchlorsilan in THF in guten Ausbeuten umgesetzt. Die abschließende Reaktion der N-Alkyl(Aryl)-N-trimethylsilyltrifluoracetamide mit TFAA verläuft bei Zusatz von katalytischen Mengen Triethylamin schon bei Raumtemperatur nahezu quantitativ. Bei der abschließenden Destillation ist zu beachten, daß die Bistrifluoracetamide im Normalfall deutlich flüchtiger als die entsprechenden Monotrifluoracetylverbindungen sind.

3.2) Triacylamide, allgemeine Bemerkungen

Schon 1870 wurde die Synthese von "Triacetamid" durch Umsatz des Na-Salzes von Diacetamid mit Acetylchlorid beschrieben [93]. Spätere Untersuchungen ergaben jedoch, daß vermutlich nur unumgesetztes Diacetamid wieder aufgearbeitet worden war. Erst 1952 konnte Triacetamid definitiv durch Reaktion von Keten mit Diacetamid erhalten werden [94]. 1970 wurde dann eine einfache Synthesemöglichkeit durch Diacylierung von Acetamid mit Acetylchlorid in 2,6-Dimethylpyridin bei tiefen Temperaturen beschrieben [95]. Untersuchungen der thermochemischen Eigenschaften von Triacetamid ergaben eine deutliche Destabilisierung aufgrund fehlender Planarität und somit verminderter Resonanzenergie gegenüber Diacetamid [96], was ausgezeichnete Eigenschaften als Acylierungsmittel

erwarten läßt. Eine ab-initio Strukturoptimierung mit dem G 80 Programm von Pople et al. [97] im STO-3G Basissatz bestätigte die nicht ebene Anordnung sowohl von Triacetamid als auch seines hypothetischen perfluorierten Analogons (Pyramidenwinkel: 100,44° (Triacetamid); 101,31° (Tristrifluoramid))*. Die Synthese von Tristrifluoracetamid und seine Prüfung als neuartiges Trifluoracetylierungsreagenz wäre also durchaus wünschenswert.

3.2.1) Syntheseversuche von Tristrifluoracetamid

Als erster möglicher Syntheseweg wurde die Umsetzung von BSTFA mit TFAA analog der Darstellung der Bistrifluoramide im vorigen Kapitel untersucht. Obwohl bei der ^{1}H-NMR-spektroskopischen Untersuchung des Reaktionsgemischs nur das Singulett des Trifluoressigsäuretrimethylsilylesters gefunden wurde, was bei erfolgreicher Reaktionsführung zu erwarten wäre, konnte kein Tristrifluoracetamid bei der abschließenden Destillation erhalten werden. Bei der analogen Umsetzung der nicht fluorierten Ausgangsstoffe konnte die Entstehung von geringen Mengen Triacetamid gaschromatographisch nachgewiesen werden.

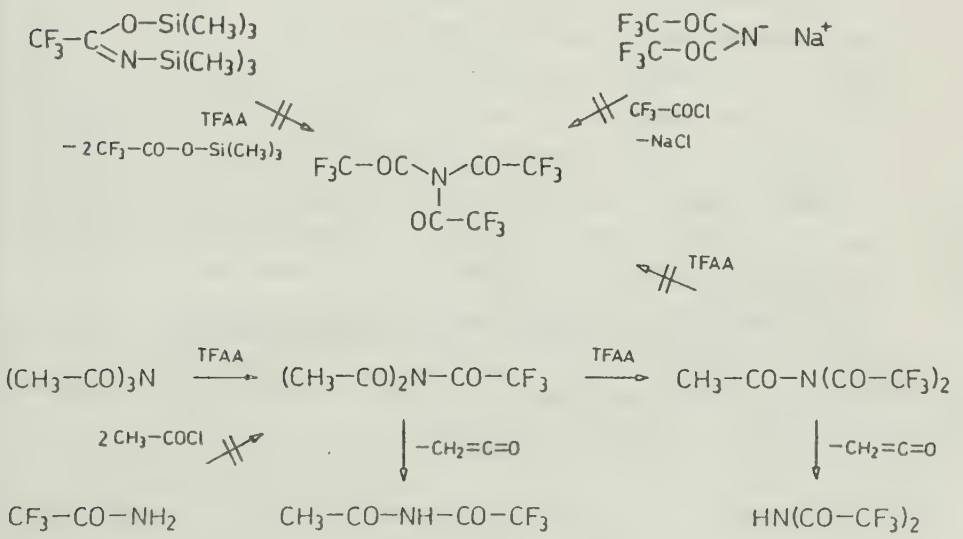
Als nächstes wurde die Umsetzung des Na-Salzes von Diacetamid mit Acetylchlorid wie beim ersten Darstellungsversuch von Wickelhaus [93] anno 1870 untersucht. Hierbei zeigte sich überraschenderweise, daß Triacetamid durchaus auf diese Weise dargestellt werden kann. Nicht an der Methodik, sondern an mangelhafter Aufarbeitungstechnik scheiterte also die Charakterisierung von Triacetamid schon im vorigen Jahrhundert! Leider konnten diese positiven Ergebnisse nicht auf die perfluorierte Verbindung über-

* Die Rechnungen wurden von Herrn J. Schüle an einem UNIVAC 1100/80 Computer des Zentrums für Datenverarbeitung der Universität Tübingen durchgeführt.

tragen werden. Obwohl eine deutliche Bildung von NaCl bei der Reaktion des Na-Salzes von Perfluorbisacetamid mit Trifluoracetylchlorid beobachtet wurde, konnte kein Tristrifluoracetamid isoliert werden.

Nach dem Scheitern der direkten Syntheseversuche wurde die Möglichkeit untersucht, die Acetylgruppen von Triacetamid eine nach der anderen gegen Trifluoracetylgruppen auszutauschen. Als Vorversuch wurde Chloracetyldiacetylamid als gemischtes Triacylamid durch Reaktion von Chloracetamid mit Acetylchlorid in Gegenwart von 2,6-Dimethylpyridin bei -40°C hergestellt. Es trat kein intermolekularer Acylgruppentausch bei Temperaturen unter 60°C auf. Die Darstellung von Trifluoracetyldiacetylamid auf die gleiche Weise scheiterte jedoch erneut. Als letzter Versuch wurde der Acylgruppenaustausch zwischen Triacetamid und TFAA untersucht. Wenn man Triacetamid einige Stunden mit TFAA auf 50°C erhitzt, kann man im ^{1}H-NMR-Spektrum das Erscheinen von vier neuen Singu-

Abbildung 37: Syntheseversuche von Tristrifluoracetamid

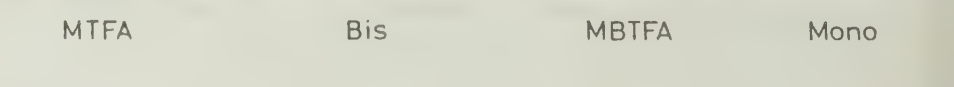


letts beobachten, nebst äquivalenter Abnahme des Singuletts von Triacetamid bei 2,37 ppm. Durch 6-stündiges Erhitzen nebst nachfolgender Destillation gelang es, bei einer Temperatur von 50°C bei 9 Torr ein Produkt zu erhalten, das im ^{1}H-NMR-Spektrum ein Singlett bei 2,41 ppm zeigte und durch sein Massenspektrum als Trifluoracetyldiacetylamid identifiziert wurde. Schon bei längerem Stehen im Kühlschrank trat jedoch Zersetzung unter Ketenabspaltung in Trifluoracetylacetamid ein. Bei 24-stündigem Erhitzen einer Mischung von Triacetamid und TFAA auf 50°C konnten als Reaktionsprodukte nur gemischtes Trifluoracetylacetanhydrid nebst Bistrifluoracetamid isoliert werden, was ebenfalls durch Ketenabspaltung aus dem als Zwischenprodukt entstehenden Bistrifluoracetylacetamid erklärt werden kann. Tristrifluoracetamid, bei dem diese Zersetzungsmöglichkeit ja offensichtlich entfällt, konnte trotzdem, auch mittels GC-MS , nicht nachgewiesen werden.

3.3) Struktur-Reaktivitätsbeziehungen von Bistrifluoracetamiden

3.3.1) Trifluoracetylierungspotentiale

Um genauere Aussagen über die Eignung der hergestellten Trifluoracetylierungsreagentien machen zu können, ist es notwendig, neben ihren gaschromatographischen Eigenschaften auch ihre Reaktivitäten zu untersuchen. Da es praktisch unmöglich ist, absolute Reaktivitäten zu bestimmen, wurde durch gaschromatographische Analyse folgenden Systems im Gleichgewicht die relative Reaktivität der hergestellten Verbindungen bezogen auf das vormals einzig bekannte Reagenz dieser Klasse, MBTFA, bestimmt.



Die Gleichgewichtskonstante ergibt sich in erster Näherung aus folgender Gleichung:

$$K = \frac{[MBTFA]\ [Mono]}{[MTFA]\ [Bis]}$$

Aus den erhaltenen Gleichgewichtskonstanten kann ein relatives Trifluoracetylierungspotential über die Beziehung erhalten

$$\mu = -R\ T\ \ln K \qquad (R = \text{allg. Gaskonst.},\ T = \text{Temp. in Kelvin})$$

werden, wenn das Vergleichspotential als Null definiert wird.

3.3.2) Experimentelle Vorgehensweise

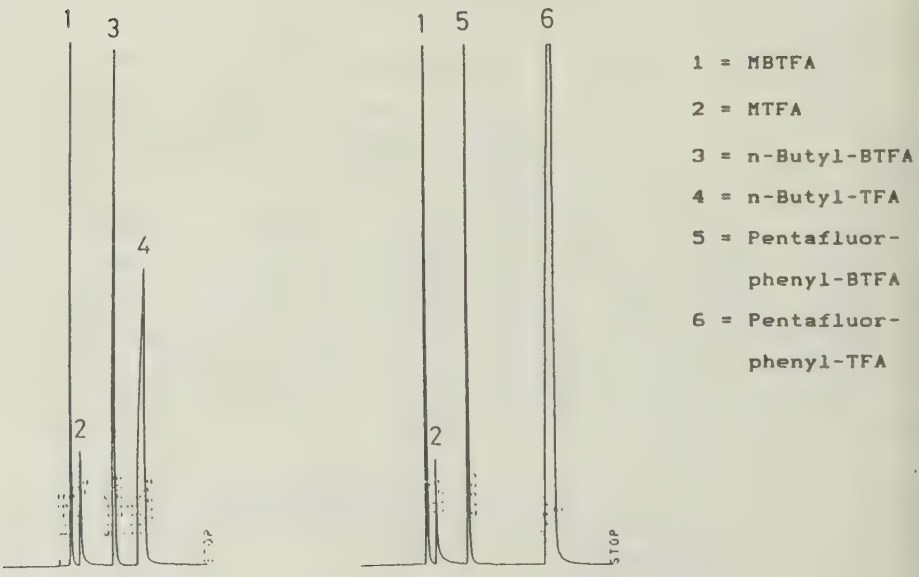
Äquimolare Mengen N-Methyltrifluoracetamid und des zu untersuchenden Bistrifluoracetamids wurden in ein "micro-reactive-vial" eingewogen und bis zur Einstellung des Gleichgewichts auf 120°C erhitzt. Zur Kontrolle wurden auch N-Methylbistrifluoracetamid und das entsprechende Monotrifluoracetamid auf die gleiche Weise erhitzt. Nach Einstellung des Gleichgewichts, nach etwa 24 Stunden, muß die Zusammensetzung des Gemischs in beiden Gläschen exakt gleich sein. Auf ein Lösungsmittel wurde verzichtet, um Nebenreaktionen möglichst auszuschließen. Tert.-Butylbistrifluoracetamid konnte nicht auf diese Weise getestet werden, da bei Temperaturen über 60°C rasche Zersetzung in Bistrifluoracetamid und Isobuten eintrat.

3.3.3) Gaschromatographische Bestimmung der Gleichgewichtskonstanten

Prinzipiell reicht zur eindeutigen Beschreibung der Zusammensetzung eines so einfachen Systems bei bekannten Ausgangskonzen-

trationen die quantitative Bestimmung einer einzigen Komponente, da die Konzentration aller anderen Reaktionspartner dann einfach zu berechnen ist. Weil jedoch die Verwendung einer 25 m langen, mit OV 101 belegten Glaskapillare einerseits meistens die problemlose Bestimmung aller vier Komponenten, mindestens aber die eindeutige Erfassung des zu untersuchenden N-Bistrifluoracetamids nebst des entsprechenden Monotrifluoracetamids, erlaubte, und andererseits zur Vermeidung einer Überladung der Säule auf die vorhandene Spliteinrichtung nicht verzichtet werden konnte (Splitverhältnis ca. 70 : 1), wurde nur das Verhältnis von dem jeweiligen Bistrifluoracetamid zur entsprechenden Monotrifluor-

Abbildung 39: Gaschromatische Bestimmung des relativen Trifluoracetylierungspotentials



Starttemperatur: 40°C; Temperaturprogramm: 8 grd x min^{-1}

acetylverbindung möglichst exakt bestimmt, das vom Splitverhältnis praktisch unabhängig war. Der Integrationswert für das Monotrifluoracetamid wurde mit einem Korrekturfaktor multipliziert, der durch Einspritzen einer äquimolaren Menge des jeweiligen Bistrifluoracetamids und der entsprechenden Mono-Verbindung nebst Division der beiden Integrationswerte durcheinander, ermittelt wurde. Bei Mischungen, deren vier Komponenten alle erfaßt wurden, ergab sich bei analoger Auswertung ein nahezu reziprokes Verhältnis von MBTFA zu seiner Mono-Verbindung, was auch zu erwarten ist. Aufgrund des relativ niederen Molekulargewichts und des hohen Fluorierungsgrads dieser beiden Verbindungen erhält man aber nur ein ziemlich schwaches FID-Signal. Deshalb wurde für die Berechnung der Gleichgewichtskonstanten ausschließlich die Werte der Komponenten mit höherem Molekulargewicht herangezogen.

Tabelle 4: Gleichgewichtskonstanten und Trifluoracetylierungspotentiale von N-Alkyl(Aryl)-Bistrifluoracetamiden (bei 25°C)

Alkyl(Aryl)-Rest	K	$-\mu^{\circ}$(kJ)
Methyl-	1,00	0,00
n-Butyl-	2,89	2,63
Ethyl-	3,13	2,83
n-Propyl-	4,21	3,57
Phenyl-	15,69	6,82
4-Fluorphenyl-	17,77	7,13
Pentafluorphenyl-	28,90	8,34
2,2,2-Trifluorethyl-	31,54	8,56
2-Trifluormethylphenyl-	58,16	10,07
3-Trifluormethylphenyl-	92,86	11,23
Isopropyl-	139,31	12,24
Cyclohexyl-	246,71	13,65
Cyclopentyl-	276,96	13,94

Die gaschromatographischen Ergebnisse konnten mittels ^{1}H-NMR-Spektroskopie durch Vergleich der Integrationswerte der Methylgruppensignale von MBTFA und MTFA bei geeigneten Reaktionsmischungen bestätigt werden.

Der Austausch einer Trifluoracetylgruppe des Bistrifluoracetamidsystems gegen einen Methylsulfonylrest vermindert die Reaktivität des verbliebenen Trifluoracetylrests stark. Bei gleicher Versuchsdurchführung konnte im Falle von N-Methyl-N-methylsulfonyltrifluoracetamid keine Trifluoracetylierungsaktivität festgestellt werden, d. h. $K < 10^{-4}$; $\mu < 22,83$ KJ.

3.4) Diskussion der Ergebnisse

Einige Trends bei den beobachteten Trifluoracetylierungspotentialen sind offensichtlich: Je größer der an den Stickstoff gebundene Rest der Bistrifluoracetamide ist, desto höher ist auch die Trifluoracetylierungskraft. Während die Verlängerung des Alkylrests um eine Einheit nur eine bescheidene Erhöhung der Reaktivität mit sich bringt, beim n-Butylderivat wurde sogar ein Rückgang des Trifluoracetylierungspotential im Vergleich zum n-Propylhomologen festgestellt, führt der Übergang von einem primären zu einem sekundären direkt an den Stickstoff gebundenen C-Atom zu einer deutlichen Erhöhung des Trifluoracetylierungspotentials, wie beim Vergleich der n- bzw. iso-Propylisomeren offensichtlich wird. Noch klarer ist der Effekt bei den beiden Derivaten mit alicyclischen Resten zu beobachten. Leider ist das tert.-Butylderivat bei höheren Temperaturen instabil, so daß eine vermutete weitere Erhöhung der Trifluoracetylierungskraft nicht nachprüfbar war. Die β-Fluorierung des Alkylrests (Amine mit Fluor in α-Stellung sind instabil) führt ebenfalls zu einer deutlichen Steigerung der Reaktivität, wie der Vergleich zwischen

dem Ethyl- und dem 2,2,2-Trifluorethylderivat belegt. Hingegen scheint die Einführung eines aromatischen Restes das System zu stabilisieren. So hat N-Phenylbistrifluoracetamid zwar eine höhere Aktivität als MBTFA, jedoch ist das Trifluoracetylierungspotential gegenüber dem durchhydrierten Derivat deutlich erniedrigt. Auch bei aromatischen Systemen bringt die Einführung von Fluoratomen eine Steigerung der Reaktivität, die jedoch eher bescheiden ausfällt. Ebenso führt eine Trifluormethylgruppe am Ring zu einem höheren Trifluoracetylierungspotential. Eine Substitution in m-Stellung hat einen stärkeren Effekt als o-Substitution. Bemerkenswert ist hierbei, daß o-Trifluormethyltrifluoracetanilid als einziges monotrifluoracetyliertes Amin flüchtiger ist als das entsprechende Bistrifluoracetamid, was durch die Abschirmung der polaren Amidstruktur durch die benachbarte Trifluormethylgruppe erklärt werden kann.

Zur Beurteilung der Eignung als Trifluoracetylierungsreagenz müssen aber auch die gaschromatographischen Eigenschaften, insbesondere die Flüchtigkeit der Bistrifluoracetamide selbst als auch ihrer Abgangsgruppe, herangezogen werden. Erfreulicherweise führt hierbei eine mäßige Vergrößerung des Alkylrests der Bistrifluoracetamide zu keiner gravierenden Verschlechterung. Beispielsweise ist N-tert.-Butyltrifluoracetamid sogar flüchtiger als das Methylderivat, und auch das Isopropylderivat hat etwa die gleiche Flüchtigkeit wie die Methylverbindung. Auch die Einführung von Fluor führt zu keiner Verminderung der Flüchtigkeit, steigert aber wie gezeigt das Trifluoracetylierungspotential beträchtlich. Die wünschenswerte Synthese des 1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropylderivats oder auch des Perfluor-tert.-butylbistrifluoracetamids scheiterte aber an der schweren Zugänglichkeit der Ausgangsstoffe [98-100]. So bleibt N-Isopropylbistrifluoracetamid mit einem um über 12 KJ im Vergleich zu MBTFA gesteigerten Trifluor-

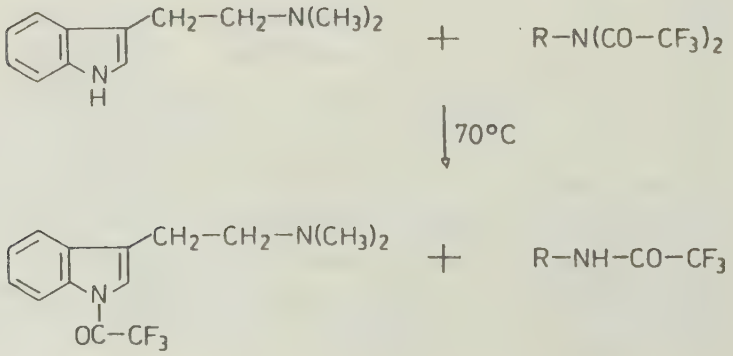
acetylierungspotential bei etwa gleicher Flüchtigkeit das geeignetste der hier dargestellten neuen Trifluoracetylierungsreagentien.

3.5) Versuche zur Derivatisierung von tertiären Tryptaminen mit Reagentien vom Bistrifluoracetamid-Typ

Von der großen Zahl der hergestellten neuen Trifluoracetylierungsreagentien dieses Typs wurden das N-Isopropyl-, das N-2,2,2-Trifluorethyl- und das N-Pentafluorphenylderivat aufgrund ihres hohen Trifluoracetylierungspotentials und ihrer guten Flüchtigkeit einer sorgfältigen Prüfung auf Eignung als Trifluoracetylierungsreagenz für tertiäre Tryptamine unterzogen. Bei Tryptaminen mit zusätzlichen phenolischen OH-Gruppen sollten auch diese trifluoracetyliert werden.

Leider wurden bei den Derivatisierungsversuchen in den verschiedensten Lösungsmitteln bei unterschiedlichen Temperaturen immer nur Produktgemische erhalten. Der Anteil des gewünschten Trifluoracetylderivats konnte zwar im Falle von DMT und Bufotenin durch längeres Erhitzen ohne Lösungsmittel auf 70°C auf über 80 % gesteigert werden, jedoch waren immer mindestens 10 % eines

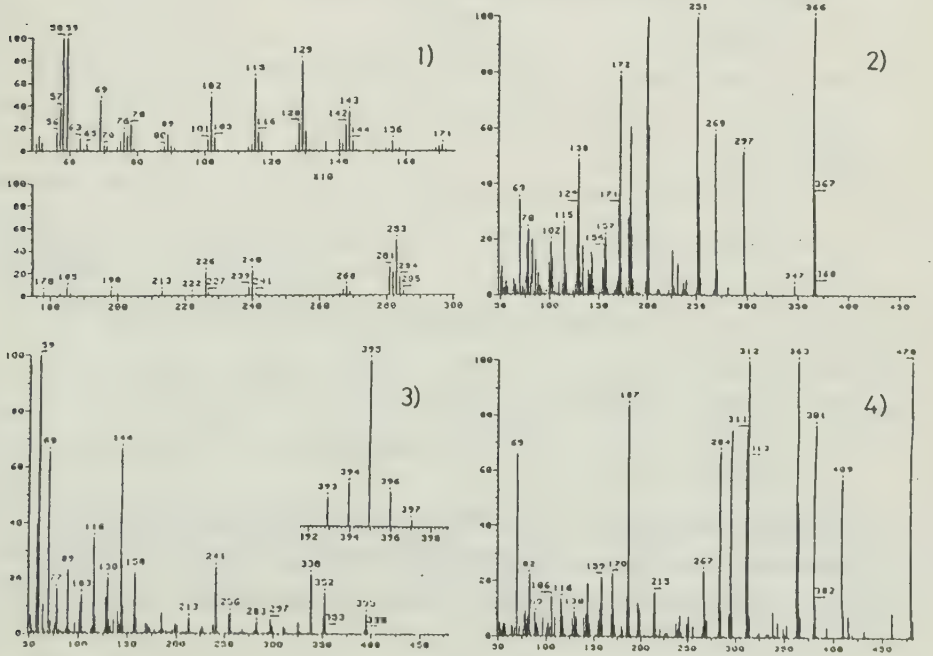
Abbildung 40: Reaktion von DMT mit Alkylbistrifluoracetamiden



Nebenprodukts zugegen, d. h. für tertiäre Tryptamine sind diese Reagentien zur Derivatisierung für die quantitative gaschromatographische Analyse nur bedingt geeignet.

Sowohl bei der Derivatisierung von DMT als auch von Bufotenin entsteht ein Hauptnebenprodukt, dessen M^+-Ion der Masse eines durch Austausch einer Methylgruppe am Seitenkettenstickstoff gegen eine zusätzliche Trifluoracetylgruppe entstehenden sekundären Tryptaminderivat entspricht. Das Gesamtmassenspektrum zeigt aber ein völlig anderes Fragmentierungsmuster als eine authentische Probe dieser Struktur, so daß neben einer Demethylierung und zusätzlicher Trifluoracetylierung vermutlich noch eine Umlagerung stattgefunden hat.

Abbildung 41: MS von 1) 1-Trifluoracetyl-DMT, 2) Nebenprodukt; 3) 1,O-Bistrifluoracetyl-Bufotenin, 4) Nebenprodukt



III) Versuche zur Derivatisierung mit ECD-tauglichen Silylierungsreagentien

1) Allgemeine Bemerkungen

Aufgrund der unbefriedigenden Ergebnisse der Trifluoracetylierungsversuche von tertiären Tryptaminen wurde die Möglichkeit untersucht, mit modifizierten, d. h. halogenhaltigen Silylierungsreagentien ebenfalls zu ECD-tauglichen Derivaten zu gelangen. Folgende Möglichkeiten sind in der Literatur beschrieben [101]: Die einfachste Variante ist der Ersatz eines einzigen Wasserstoffatoms der Trimethylsilylgruppe durch einen Halogenrest. Die Nachweisgrenze der Monohalomethyldimethylsilylderivate im ECD steigt in der Reihenfolge Cl < Br < J deutlich an. Die Jodmethyldimethylsilylgruppe kann noch im niederen Picogrammbereich detektiert werden. Die Nachteile dieser Methode liegen jedoch auf der Hand: Neben einer beträchtlich höheren Retentionszeit dieser Derivate im Vergleich zu ihren trimethylsilylierten Analoga sind Nebenreaktionen wie Dimerisierung, Substitution des Halogenatoms oder Austausch der gesamten Halomethylgruppe keine Seltenheit.

Der Einsatz von perfluoralkyldimethylsilylierten Derivaten scheitert an der thermischen Instabilität von in α- oder β-Stellung fluorierten Silanen. Es tritt Zersetzung durch Wanderung eines Fluoratoms zum Silizium unter Alkenabspaltung ein.

Abbildung 42: Zersetzung von α- oder β-Fluorsilanen

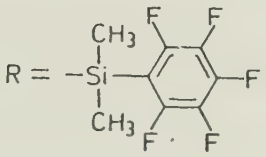
$$R-CF_2-CF_2-\overset{|}{\underset{|}{Si}}- \xrightarrow{T)\ 200°C} R-CF=CF_2 + F-\overset{|}{\underset{|}{Si}}-$$

Erst in γ-Stellung fluorierte Derivate sind auch bei höheren Temperaturen stabil, doch ist die Ansprechempfindlichkeit des ECD auf diese Gruppe verhältnismäßig gering, so daß gegenüber

FI-Detektion keine Empfindlichkeitssteigerung zu verzeichnen ist. Als einzige vielversprechende Möglichkeit bleibt die Derivatisierung mit dem Pentafluorphenyldimethylsilylrest (Flophemesylrest). Diese Gruppe verbindet eine ausgezeichnete ECD-Empfindlichkeit mit erstaunlich guter Flüchtigkeit der Derivate. Umsetzungen von Steroiden [102,103], Alkoholen, Karbonsäuren, Phenolen und Aminen [104,105] mit Flophemesylreagentien sind literaturbekannt. Eine neuerliche Erweiterung der Einsatzmöglichkeiten dieser Reagentien brachte die kürzliche Einführung von hydrolyseunempfindlichen tert.-Butylpentafluorphenylmethylsilylderivaten [106].

Die Reaktivität der einzelnen Flophemesylierungsreagentien ist aufgrund des stark elektronegativen Pentafluorphenylrests nicht mit den entsprechenden Trimethylsilylierungsmitteln zu vergleichen. Folgende Reihenfolge wurde festgestellt [101]:

$$R{-}NH_2 \rangle R{-}Cl \rangle R{-}N(CH_2{-}CH_3)_2 \rangle R_2NH \gg R{-}N\!\!<\!\!\begin{matrix}CH\\CH\end{matrix}\!\!>\!\!N$$



Flophemesylierungsreagentien vom Typ des BSA konnten bislang nicht dargestellt werden.

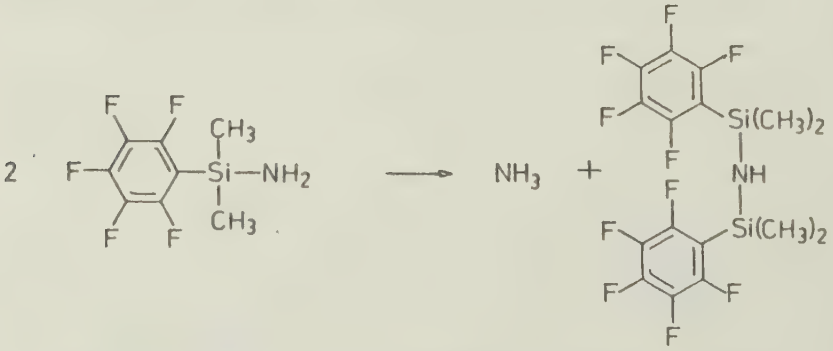
Da Tryptamine am Indolstickstoff bekanntlich nur recht schwer zur Reaktion zu bringen sind, wurden Derivatisierungsversuche nur mit den reaktivsten Vertretern dieser Reagentienklasse, Flophemesylchlorid und -Amin durchgeführt.

2) Derivatisierungsversuche von DMT mit Flophemesylreagentien

Die Umsetzung von DMT mit Flophemesylchlorid in Pyridin und anderen Hilfsbasen brachte keine brauchbaren Resultate. Es fielen

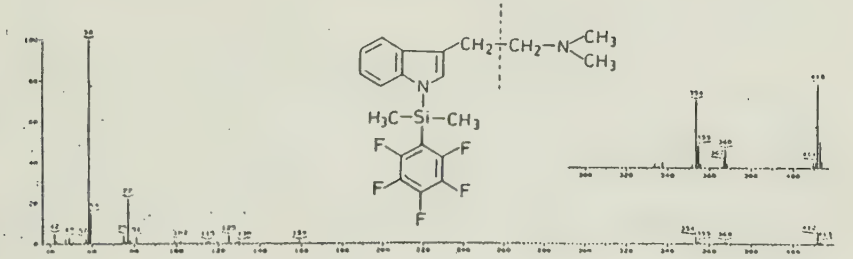
zwar beträchtliche Mengen vom HCl-Salz der Hilfsbase an, ein Indiz für eine erfolgreiche Reaktionsführung, doch konnte in der überstehenden Flüssigkeit kein flophemesyliertes DMT nachgewiesen werden. Erst bei Verwendung von Flophemesylamin, dem 10 % Flophemesylchlorid als Katalysator zugesetzt war, konnte bei längerem Erhitzen (5 Stunden) auf 110°C ein Teilerfolg verbucht werden. Leider erwies sich unter diesen drastischen Bedingungen das Reagentiengemisch als instabil. Bei der Untersuchung des Reaktionsgemisches mittels GC-MS-Kopplung konnte neben wenig Pentafluordimethylsilan beträchtliche Mengen des in einer Kondensationreaktion aus zwei Molekülen Flophemesylamin unter Abspaltung von NH_3 oder unter HCl-Abspaltung aus Flophemesylamin und -Chlorid entstehenden Diflophemesylamin nachgewiesen werden. Zudem entstand eine Vielzahl von nicht identifizierten Nebenprodukten.

Abbildung 43: Kondensationsreaktion von Flophemesylamin



Erfreulicherweise reagierte auch ein Teil des Reagenz in der gewünschten Weise zu 1-Flophemesyl-DMT, das durch sein MS-Spektrum identifiziert wurde. Charakteristisch für die gesuchte Verbindung sind der M^+-Peak von 462 und das für N,N-dimethylierte Tryptamine typische 100 % Fragment von m/e = 58, das durch Spaltung der Seitenkette zwischen dem α- und β-C-Atom entsteht.

Abbildung 44: MS von 1-Flophemesyl-DMT



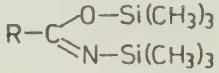
Da DMT unter schonenderen Bedingungen nicht zur Reaktion gebracht werden konnte, ist die Flophemesylierung von tertiären Tryptaminen zur gaschromatographischen Spurenanalytik mit EC-Detektion ungeeignet.

IV) Analytik von trimethylsilylierten Tryptaminderivaten

1) Qualitative Vorversuche

Da die verschiedenen Versuche, tertiäre Tryptamine mit halogenhaltigen, d. h. ECD-tauglichen Gruppen zu derivatisieren, alle unbefriedigende Ergebnisse zeigten, wurde die Leistungsfähigkeit der bekannten Trimethylsilylierung von tertiären Tryptaminen für die gaschromatographische Analytik mit FI-Detektion untersucht. Weiter mußte das für eine spurenanalytischen Problemstellung geeignetste Derivatisierungsreagenz aus der Vielzahl der bekannten Trimethylsilylierungsmittel herausgefunden werden.

Hauptsächlich wurden bislang Trimethylsilylierungsreagentien vom Typ des N,O-Bistrimethylsilylacetamids (BSA) mit Zumischungen von Trimethylsilyldiethylamin, Trimethylchlorsilan oder ähnlichen Substanzen verwendet [32, 107-115].



$R = -CH_3, -CF_3$

Die Bedingungen unter denen vollständige Trimethylsilylierung erreicht wurden, weichen allerdings in den verschiedenen Veröffentlichungen stark voneinander ab. So werden für die optimale Silylierungstemperatur Werte von 25°C bis zu 150°C angegeben. Deshalb waren eigene Versuche notwendig, um die geeignetsten Reaktionsbedingungen herauszufinden. Als optimal stellte sich die Verwendung eines Gemisches von zwei Drittel BSTFA, dem die katalytische Menge von 1 % Trimethylchlorsilan zugesetzt wurde, und einem Drittel Pyridin heraus. Mit dieser Reaktionsmischung konnten tertiäre Tryptamine, auch mit zusätzlicher phenolischer OH-Gruppe, innerhalb von 10 Minuten bei 60°C vollständig derivatisiert werden. Das Lösungs- bzw. Reagentiengemisch ließ sich danach bei leicht erhöhter Temperatur (50°C) vollständig im Stickstoffstrom abblasen. Nach Aufnahme der derivatisierten Tryptamine

in ein trockenes, inertes Lösungsmittel konnten die gaschromatographischen Untersuchungen mit dieser bei Feuchtigkeitsausschluß unbegrenzt haltbaren Lösung durchgeführt werden. Als Ansprechgrenze des FID wurde deutlich unter 1 ng Substanz bestimmt, eine Empfindlichkeit, die bei Anwendung der on-column Injektionstechnik durchaus brauchbare spurenanalytische Ergebnisse erwarten läßt. Hauptnachteil dieses Detektors dürfte jedoch seine nicht vorhandene Selektivität sein, so daß bei spurenanalytischer Anwendung eine gute Vorreinigung der Proben erforderlich sein dürfte.

Zur Demonstration der problemlosen Durchführbarkeit der Derivatisierungsreaktion und der ausgezeichneten Trennleistung der vorhandenen fused silica Kapillarsäule wurde ein Gemisch aus neun tertiären Tryptaminen, darunter drei Substanzen mit zusätzlicher phenolischer OH-Gruppe, getrennt und die Peaks durch GC-MS-Kopplung zugeordnet. Charakteristisch für Tryptaminderivate sind neben den Molekülionen die 100 %-Fragmente, die durch Spaltung der Seitenkette zwischen dem α- und β-C-Atom entstehen.

Abbildung 45: Fragmentierung von Tryptaminderivaten

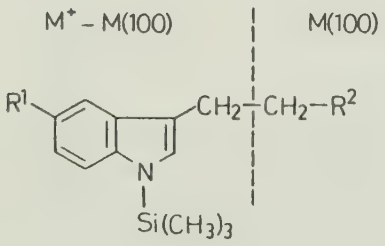
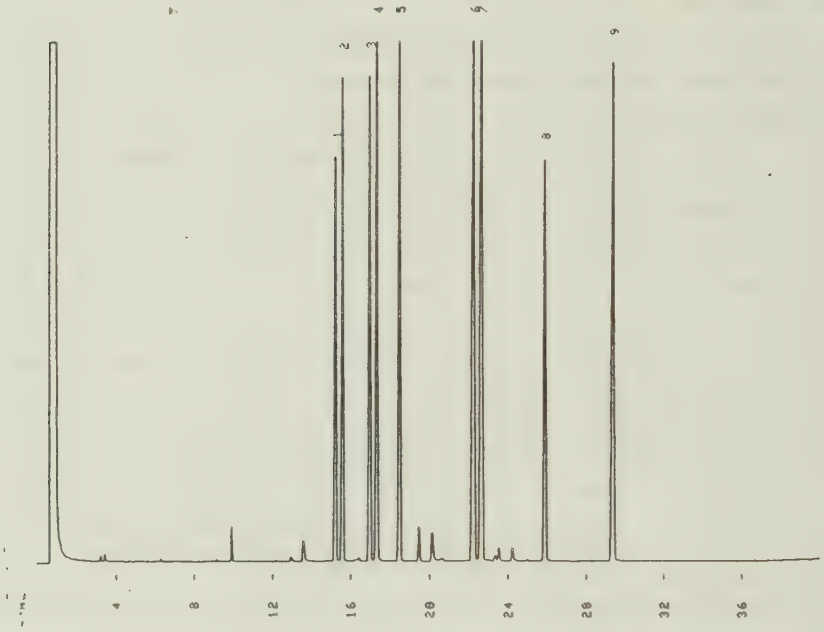


Abbildung 46: GC von 9 trimethylsilylierten tertiären Tryptaminen nebst ihren wichtigsten MS-Daten



Temperaturprogramm: Start 90°C, 2 min isotherm; 8 grd min^{-1} bis 155°C; 3 grd min^{-1} bis 210°C; 5 grd min^{-1} bis 300°C.

Peak-Nummer	Substanzname (x TMS)	M^+(Int.)	M(100)	M^+-M(100)
1)	DMT	260(9)	58	202(10)
2)	5-F-DMT	278(5)	58	220(3)
3)	Me-Et-TA	274(6)	72	202(5)
4)	5-Me-DMT	274(13)	58	216(23)
5)	Di-Et-TA	288(5)	86	202(3)
6)	5-F-3-(2-Py-Et)-Indol	304(4)	84	220(2)
7)	Bufotenin	348(13)	58	290(35)
8)	Di-Et-Serotonin	376(5)	86	290(5)
9)	5-OH-3-(2-Py-Et)-Indol	374(4)	84	290(5)

2) Quantitative Analytik von DMT und Bufotenin aus Urin

2.1) Allgemeine Bemerkungen

Im Laufe eines Tages scheidet ein Erwachsener durchschnittlich etwa 1000 - 1500 ml Urin aus, Tagesschwankungen zwischen 500 - 2000 ml sind jedoch durchaus möglich. In dieser Flüssigkeitsmenge sind neben 25 g anorganischen Salzen auch etwa 35 g organische Stoffe, hauptsächlich Harnstoff, enthalten [116]. Um die starken täglichen Schwankungen des Urinvolumens wenigstens einigermaßen auszugleichen, hat es sich eingebürgert, Konzentrationsangaben nicht auf die abgegebene Harnmenge zu beziehen, sondern auf das von Nerven- und Muskelzellen kontinuierlich über die Nieren ausgeschiedene Kreatinin, eine Größe, die relativ unabhängig vom Urinvolumen ist und etwa 0,9 - 1,7 g je 24 Stunden beträgt [117], und dessen Konzentration problemlos aus Submillilitermengen Harn mit ausreichender Genauigkeit über die Jaffe'-Reaktion [118] bestimmt werden kann.

Die gesuchten Indolalkylamine kommen im Urin vermutlich in Bruchteilen von µg-Mengen, d. h. im ppb-Bereich, vor. Aus diesen Angaben ist unschwer zu entnehmen, daß ein direkter Nachweis dieser Spurenkomponenten aus Harn praktisch unmöglich ist, d. h. vor der eigentlichen Analyse müssen ein oder mehrere Vorreinigungsschritte eingeschaltet werden, die einerseits den Zweck haben, störende hochkonzentrierte Begleitstoffe möglichst vollständig zu entfernen und dadurch die Konzentration der gesuchten Stoffe um einige Zehnerpotenzen zu erhöhen als auch die Probe in eine zum gewünschten Analyseverfahren kompatible Form zu bringen. Im folgenden seien die drei wichtigsten Kriterien für die präanalytischen Aufarbeitungsstufen kurz zusammengefaßt:

1) Möglichst selektive Abtrennung der gesuchten Stoffe aus dem Urin
2) Möglichst quantitative Erfassung der Zielsubstanzen (hohe Wiederfindungsrate)
3) Möglichst einfaches, reproduzierbares Verfahren, das zu keiner Artefaktbildung führt

Für die gaschromatographische Spurenanalytik wurden viele verschiedenen Vorreinigungsverfahren ausgearbeitet [119], speziell auch für die Aufkonzentration basischer Komponenten aus wässrigen biologischen Flüssigkeiten [120], jedoch gibt es keinen anerkannten "Standardaufarbeitungsgang" für diese Problemstellung, d. h. die jeweilige Vorgehensweise muß ganz speziell auf die gesuchten Verbindungen abgestimmt werden. Im folgenden werden die Einzelschritte des angewandten Aufarbeitungsgangs beschrieben und die Wahl der jeweiligen Methode kurz begründet.

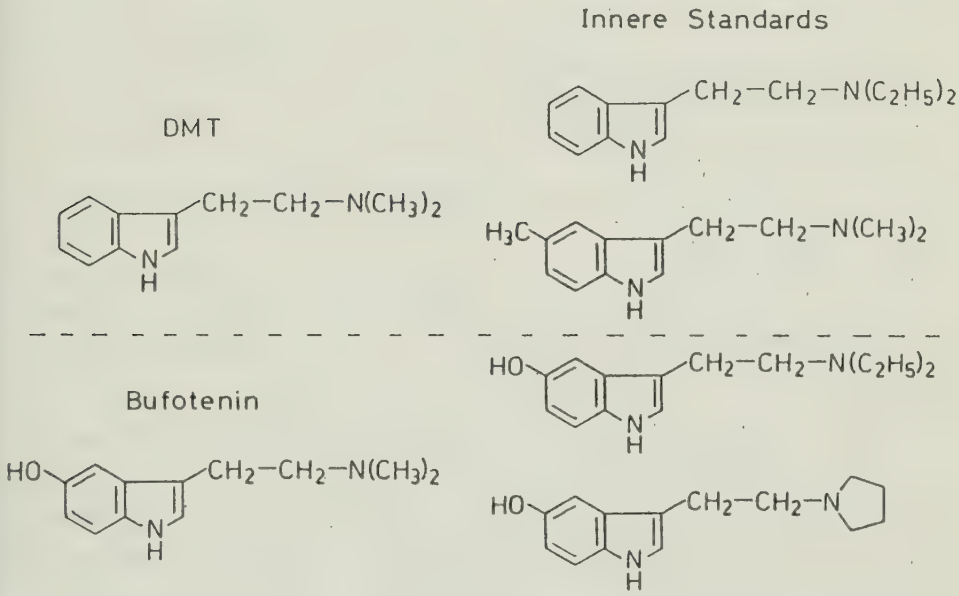
2.2) Innere Standardisierung der Urinproben

Um mögliche Verluste an den gesuchten Analysesubstanzen während der verschiedenen Aufarbeitungs- und Analyseschritte zu kompensieren, wurden zum frühest möglichen Zeitpunkt im Analysengang mehrere Standardsubstanzen in streng kontrollierter Menge, die der vermuteten Konzentration der gesuchten Stoffe ähnlich sein sollte, zugegeben. Um sicher zu gehen, daß alle auf die gesuchten Substanzen einwirkenden Faktoren einen möglichst ähnlichen Einfluß auf die Standards nehmen, wurden nur leicht modifizierte Derivate der gesuchten Verbindungen eingesetzt, die aber in der abschließenden gaschromatographischen Trennung eindeutig von den zu analysierenden Substanzen zu unterscheiden sind [121].

Pro halber Liter Urin wurden als innerer Standard für DMT etwa 1 µg 5-Methyl-DMT sowie die gleiche Menge Diethyltryptamin zu-

gegeben, für Bufotenin je etwa 1,5 µg Diethylserotonin und 5-Hydroxy-3-(2-pyrrolidinoethyl)indol.

Abbildung 46: Zu analysierende Tryptaminderivate nebst zugegebenen inneren Standards



2.3) Hydrolyse möglicher Indolaminkonjugate

Viele zur Ausscheidung bestimmte Stoffe werden in der Leber bzw. Niere durch Konjugatbildung modifiziert, d. h. meist wasserlöslicher gemacht. Einige primäre und sekundäre Amine werden sogar überwiegend als Konjugate ausgeschieden [122,123]. Aber auch tertiäre Amine können über zusätzlich vorhandene phenolische OH-Gruppen beispielsweise mit Glucuronsäure oder Schwefelsäure verestert sein [107]. Da in dieser Arbeit nur die Totalkonzentration der Indolalkylamine von Interesse war, wurde der Aufarbeitung des

Urins ein Hydrolyseschritt vorangestellt. Von den zwei Möglichkeiten, der enzymatischen Hydrolyse und der Hydrolyse durch Erhitzen mit verdünnter Salzsäure, wurde letztere gewählt, da sie erstens einfacher durchführbar ist und zweitens sämtliche mögliche Konjugate gleichermaßen zu spalten in der Lage ist [107,124]. Als Nebeneffekt trat bei 30 minütiger saurer Hydrolyse eine deutliche Dunkelfärbung des Urins durch Freisetzung von Farbpigmenten auf. Nach der abschließenden Einstellung des Urins auf pH 11 wurde bei fast allen Proben eine deutliche Trübung beobachtet, so daß eine Filtration diesen Arbeitsgang abschloß.

2.4) Vortrennung der Urinkomponenten durch Adsorption an XAD-2-Harz

Der erste "analytische" Schritt des Aufarbeitungsgangs sollte folgende Zielsetzung haben: Abtrennung der gesuchten Substanzen von den anorganischen sowie stark polaren organischen Komponenten des Harns, sowie Übergang von einem wässrigen zu einem organischen Lösungsmittelsystem. Die klassische Methode, dies zu erreichen, stellt die Flüssig-flüssig-Extraktion dar [125], die jedoch einige Nachteile mit sich bringt. So ist der Lösungsmittelverbrauch bei mehrmaliger Wiederholung des Extraktionsschritts relativ groß und der Zeitverlust bis zu vollständiger Phasentrennung bei drohender Emulsionsbildung nicht unerheblich.

Das moderne Verfahren der Ionenaustauschchromatographie hat insbesondere zur Vortrennung der basischen Urinkomponenten recht weite Verbreitung gefunden. Da die Adsorption der Basen an das Austauscherharz hauptsächlich auf elektrostatischen Wechselwirkungen beruht, können durch geignete Variation des pH-Werts saure und nicht-ionische Komponenten leicht abgetrennt werden. Einige biogene Amine wurden so vorgereinigt [126-132]. Als Nachteil erweist sich allerdings, daß zur selektiven Auswaschung basischer

Verbindungen recht große Flüssigkeitsvolumina benötigt werden. Außerdem ist der Übergang zu organischen Lösungsmitteln aufgrund der pH-Abhängigkeit der Adsorptionswechselwirkung immer noch nicht möglich, so daß weiterhin mit relativ schwierig zu handhabenden gepufferten wässrigen Systemen gearbeitet werden muß.

Als Methode der Wahl bietet sich deshalb die Adsorption der gesuchten Indolalkylamine an XAD-Harz an [133]. Ihre Rückgewinnung ist einfach durch Auswaschen mit kleinen Mengen organischer Lösungsmittel zu bewerkstelligen. XAD-Harze sind Styrol-Divinylbenzol-Copolymere, die durch geeignete Wahl der Polymerisationsbedingungen zu porösen Agglomeraten von Mikrokügelchen vernetzt wurden. Spezifische Oberflächen von bis zu 750 m^2 je Gramm Harz sind möglich. Die Fähigkeit zur Adsorption organischer Verbindungen beruht fast ausschließlich auf der Lipophilie dieser Phase, d. h. polare Substanzen wie Harnstoff, Creatinin usw. und anorganische Salze werden praktisch nicht adsorbiert. Indolalkylamine in ionischer Form werden selbstverständlich ebenfalls nicht gebunden, so daß der pH-Wert des Urins so eingestellt werden muß, daß möglichst wenig Tryptamin als Ammoniumsalz vorliegt. Ansonsten sind XAD-Harze völlig problemlos zu handhaben. Sie sind chemisch inert und auch physikalisch recht widerstandsfähig, können durch gründliches Waschen mit Wasser nebst nachfolgender Extraktion erst mit einem relativ polaren Lösungsmittel wie Methanol, danach mit einem unpolareren Lösungsmittel, unbegrenzt regeneriert werden. Es empfiehlt sich, auch frisches Harz vor dem ersten Einsatz dieser Reinigung zu unterziehen, um Spuren von Monomeren und Weichmachern usw. zu entfernen [134,135]. Außerdem sollte das Harz vor Gebrauch mit einem wässrigen Puffer mit gleichem pH-Wert wie die zu untersuchende Probe vorbehandelt werden und eine halbe Stunde im Wasserstrahlvakuum entgast

werden, um eventuell noch vorhandene Lösungsmittelreste zu entfernen.

Die Wiederfindungsraten von eher unpolaren, nicht dissozierbaren Stoffen wie höheren Alkoholen, Aldehyden, Ketonen und Estern in Konzentrationen von 10 - 100 ppb liegen zwischen 90 - 100 %. Phenole und Amine weisen bei geeigneten pH-Werten Wiederfindungsraten von immerhin noch 80 - 95 % auf [119].

Am einfachsten konnte der Adsorptionsschritt im Batch-Verfahren durchgeführt werden. 20 g entgastes, mit einem pH-11-Boratpuffer vorbehandeltes Harz wurden zu 500 ml Urin vom pH 11 gegeben und 20 Minuten gerührt. Danach wurde abgenutscht, das Harz mit wenig Puffer vom pH 11, danach mit etwas Wasser gewaschen und gut trocken gesaugt. Nach Überführung des Harzes auf eine Glassäule wurde mit 100 - 150 ml Ethylacetat eluiert. Der am Rotationsverdampfer eingeengte Rückstand wog weniger als 10 mg.

2.5) Präparative Dünnschichtchromatographie

Da die vorausgegangene Vorreinigung durch Adsorption an XAD-2-Harz als einziges Trennkriterium die Lipophilie der in dem wässrigen System enthaltenen organischen Substanzen heranzog, war es nötig, eine weitere Reinigungsstufe einzuschalten, die die gesuchten Tryptaminderivate, verhältnismäßig polare Substanzen, von den stärker lipophilen Komponenten wie z. B. den Gallenfarbstoffen, abzutrennen in der Lage ist. Als am einfachsten durchführbar erwies sich zu diesem Zweck eine präparative Dünnschichtchromatographie, die ja vor Einführung von Kapillar-GC und HPLC oft der letzte Trennschritt eines Analysegangs war. Da die gesuchten Tryptaminderivate den relativ polaren Anteil des an das XAD-Harz adsorbierten Substanzgemischs ausmachen, wurde ein Laufmittelgemisch verwendet (Toluol : Essigsäure : Ethylacetat : Wasser im Volumenverhältnis von 16 : 8 : 4 : 1), bei dem die basischen

Tryptaminderivate noch sehr wenig wandern, d. h. fast auf der Auftragslinie zurückbleiben, die anderen unpolareren Komponenten aber deutlich höhere R_f-Werte besitzen. Besonders schön läßt sich die Abtrennung der verschiedenen Gallenfarbstoffe verfolgen, die eine bunte Farbbänderzone kurz hinter der Lösungsmittelfront ergeben. Um konstante Chromatographiebedingungen zu garantieren, wurden die präparativen DC-Platten (20 X 20 cm, Kieselgel, Schichtdicke 0,5 mm) vor der Benutzung mit einem Methanol-Ether-Gemisch (4 : 1 v/v) gewaschen und danach zwei Stunden bei 110°C getrocknet und aktiviert. Die gesuchten Tryptamine befinden sich in einem nur 11 mm breiten Streifen ab der Auftragslinie und wurden nach dem Abkratzen dieser Schicht von der DC-Platte durch dreimaliges Waschen des Kieselgels mit Methanol zurückgewonnen. Nach Eindampfen des größten Teil des Lösungsmittels wurde der Rest in ein "micro-reactive-vial" überführt, im Stickstoffstrom bis zur Trockene abgeblasen und war nun fertig zur Derivatisierung. Das Gewicht der Probe betrug nun deutlich unter 1 mg.

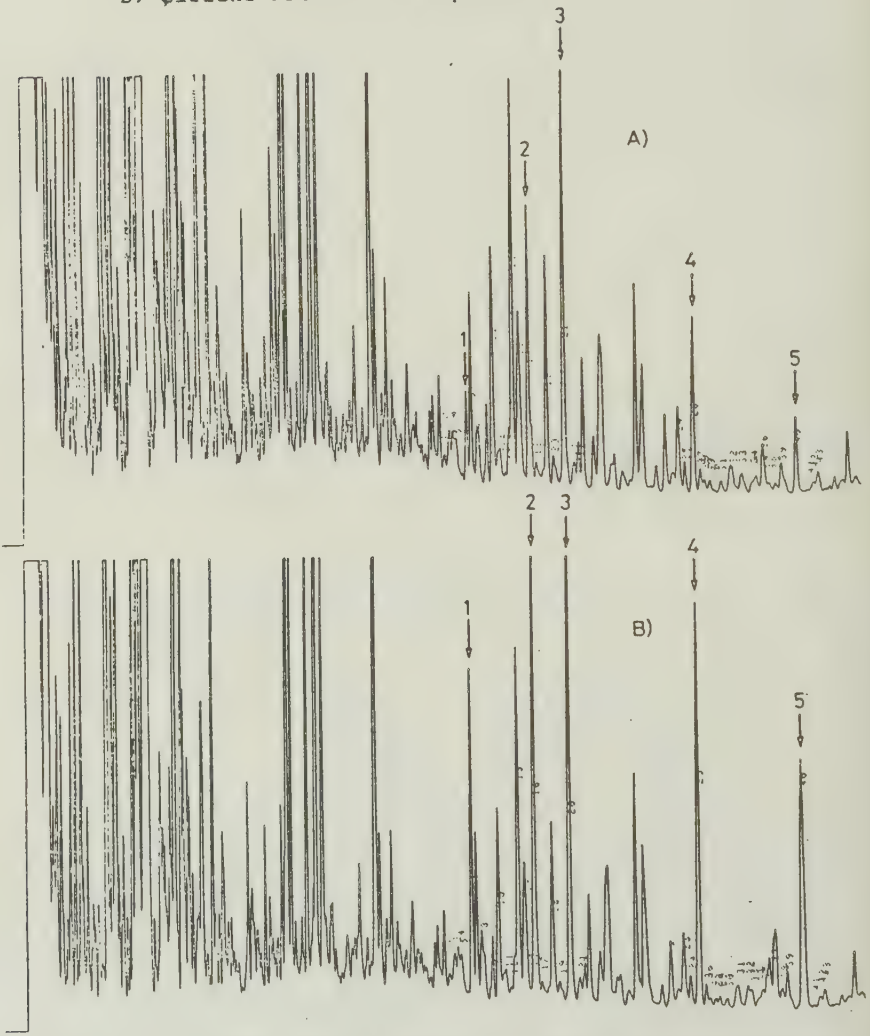
2.6) Derivatisierung und kapillargaschromatographische Analyse der Proben

Die Derivatisierung erfolgte wie bei den Vorproben mit 100 µl einer Mischung aus zwei Drittel BSTFA (+ 1 % $ClSi(CH_3)_3$) und einem Drittel Pyridin durch 10 minütiges Erhitzen auf 60°C. Danach wurde das Reagentiengemisch bei 50°C im Stickstoffstrom vollständig abgeblasen und die Probe in 100 µl Cyclohexan aufgenommen. Es erwies sich als günstig, unlösliche Anteile erst nach etwa einstündigem Stehen durch 15 minütiges Zentrifugieren bei etwa 3000 g abzusedimentieren, da sich dann größere Partikel gebildet haben, die sich vollständig absetzen. Danach wurden 50 µl der überstehenden Flüssigkeit, die jetzt fast farblos war, in ein frisches "micro-reactive-vial" aufgenommen. Von dieser Probe

Abbildung 47: Chromatogramm einer Urinprobe:

A) Nach Aufarbeitung und Derivatisierung

B) Gleiche Probe nach "Spiken"



1 = DMT, 2 = 5-Me-DMT, 3 = Di-Et-TA, 4 = Bufo, 5 = Di-Et-Serot.

Temperaturprogramm: Start 90°C, 2 min isotherm; 8 grd min^{-1} bis 155°C; 3 grd min^{-1} bis 210°C; 5 grd min^{-1} bis 300°C.

wurde 1 µl direkt "on column" auf eine fused-silica Kapillarsäule gegeben und mit dem in Abbildung 47 angegebenen Temperaturprogramm analysiert.

Nach erfolgreichem Abschluß der gaschromatographischen Analyse wurde in die Probe eine Mischung der derivatisierten gesuchten Tryptamine und der zugesetzten internen Standards gegeben und die "gespikete" Probe nochmals unter den gleichen Bedingungen chromatographiert. Durch Vergleich der bis auf die Peaks der zugesetzten Substanzen völlig gleichen Chromatogramme konnten die gesuchten Tryptaminderivate eindeutig zugeordnet werden mit Ausnahme des 5-Hydroxy-3-(2-pyrrolidinoethyl)indols, das in fast allen Proben durch einen intensiven Störpeak vollständig überdeckt war und nur gelegentlich als Schulter erkennbar war und deshalb bei Auswertung der Chromatogramme nicht berücksichtigt werden konnte.

Abschließend einige technische Bemerkungen zum gewählten Analysengang: Trotz zweier unabhängiger Vorreinigungsschritte ist die Komponentenvielfalt der Proben ganz erstaunlich. Man kann daraus ableiten, daß die Nachweisgrenze der gesuchten Tryptamine nicht so sehr von der Empfindlichkeit des Detektors abhängt (die Probe könnte problemlos noch um den Faktor 10 aufkonzentriert werden!), sondern vielmehr von der Güte der Vorreinigung, d. h. das Hauptproblem ist die Überdeckung der Peaks der gesuchten Tryptamine durch unbekannte Störpeaks. Als weiterer Vorreinigungsschritt käme eine zweite dünnschichtchromatographische Trennung in Frage, so daß im Endeffekt eine zweidimensionale Dünnschichtchromatographie durchgeführt würde. Alternativ ließen sich auch die basischen Eigenschaften der Tryptamine durch eine Extraktion eines wässrigen Systems erst im sauren, hier müßten die Tryptamine in der wässrigen Phase bleiben, dann bei pH 10 - 11, hier müßten sie in die organische Phase übertreten, ausnutzen. Gegen eine weitere Komplizierung der Vorreinigungsschritte

spricht jedoch, daß auch schon bei der angewandten, verhältnismäßig wenig aufwendigen Vorreinigung nur Wiederfindungsraten von bis zu 40 % für Tryptamine ohne phenolische OH-Gruppe und bis zu 25 % für Tryptamine mit phenolischer OH-Gruppe erreicht werden konnten, wie der Vergleich der Integrationsergebnisse der Peaks der internen Standards nach dem Aufarbeitungsgang mit einer gleichkonzentrierten Standardlösung, die direkt chromatographiert wurde, zeigte. Zur Verbesserung der Wiederfindungsraten könnte einerseits bei der Bearbeitung der Proben größerer Aufwand getrieben werden wie z. B. das Durchführen aller Arbeitsgänge unter Inertgas (Tryptamine sind in Lösung recht oxidationsempfindlich). Einfacher durchführbar wäre jedoch die Zugabe einer größeren Menge eines im GC eindeutig abtrennbaren Tryptaminderivats als "Schlepper", um z. B. die Adsorption der gesuchten Tryptaminderivate an den verschiedenen Gefäßoberflächen zurückzudrängen. Gelegentlich können schon durch solch einfache Tricks die Wiederfindungsraten, allerdings nur in bescheidenem Maße, erhöht werden [136].

2.7) Fließdiagramm des gesamten Analysegangs

500 ml Urin ⟶ 10 ml für die Creatininbestimmung nach Jaffe'

Zugabe von je 1 - 2 µg inneren Standards

Saure Hydrolyse (20 min. Rückflußkochen mit verd. HCl)

Auf PH 11 einstellen, filtrieren

Adsorption an 20 g XAD-2-Harz im Batch-Verfahren, Trockensaugen des Harzes, Waschen, Desorption mit 100 - 150 ml Ethylacetat, Einengen

Mit Rückstand präparative DC (Laufmittel: Toluol : Essigsäure : Ethylacetat : Wasser wie 16 : 8 : 4 : 1), Abkratzen der ersten 11 mm ab Auftragslinie, Auswaschen mit Methanol, Einengen im N_2-Strom

Derivatisierung mit BSTFA/Pyridin 2 : 1, Abblasen überschüssigen Reagenzes im N_2-Strom, Aufnehmen in 100 µl Cyclohexan, Zentrifugieren

Einspritzen von 1 µl der überstehenden Flüssigkeit on column, Wiederholen dieses Arbeitsgangs nach "Spiken" der Probe

2.8) Ergebnisse der quantitativen Analyse von Urin auf DMT und Bufotenin

Im Rahmen dieser Arbeit wurden mittels der in den vorigen Kapiteln beschriebenen Analysetechnik 10 Urinproben von gesunden männlichen Probanden auf DMT und Bufotenin untersucht, ebenso die Urinproben von 9 Patienten/innen der Universitätsnervenklinik Tübingen. Die Patienten, die an schizophrenen Psychosen litten, wurden alle medikamentös behandelt. Pro Analyse wurden 500 ml frischer oder bei -18°C zwischengelagerter Urin verwendet. Für jede gesuchter Verbindung wurden zwei chemisch sehr ähnliche Tryptaminderivate als innere Standards zugesetzt. Bei der Auswertung des Bufoteninpeaks konnte nur auf einen inneren Standard Bezug genommen werden (Diethylserotonin), da die zweite Standardsubstanz fast bei jeder Probe von einem intensiven Störpeak überlagert war. Die DMT-Werte wurden durch Mittelung der beiden auf je einen inneren Standard bezogenen, i. a. recht gut übereinstimmenden, Teilergebnisse, gewonnen. In der nachfolgenden Tabelle sind einerseits die DMT- und Bufoteninabsolutwerte angegeben, sowie die aussagekräftigeren, auf den Kreatiningehalt des Harns bezogenen Mengenangaben. Zur Veranschaulichung wurde der tabellarischen eine graphische Darstellung angefügt.

Festzuhalten ist, daß in der Nachbarschaft von DMT zahlreiche unbekannte Störpeaks eluiert wurden. Durch die "Spike"-Technik konnte zwar leicht der richtige Peak zugeordnet werden, eine Überlagerung des DMT-Peaks durch gleichzeitig eluierte Störsubstanzen konnte jedoch bei fehlender Kontrolle durch MS-Kopplung nicht vollständig ausgeschlossen werden. Insbesondere die Urinproben der Patienten der Nervenklinik zeigten eine Vielzahl, vermutlich durch Arzneimittelmetaboliten verursachte Störpeaks, die die quantitative Auswertung einiger untersuchter Harnproben unmöglich machten, d. h. die angegebenen Patientendaten waren im

Tabelle 5: Analyseergebnisse

	DMT	Bufotenin	DMT	Bufotenin
	µg / 500 ml Urin		µg / g Kreatinin	
Proband 1	0,06	0,09	0,33	0,50
Proband 2	0,08	0,19	0,11	0,27
Proband 3	0,36	0,77	0,37	0,80
Proband 4	0,15	----*	0,68	----*
Proband 5	0,07	2,64	0,11	4,06
Proband 6	0,30	2,26	0,43	3,27
Proband 7	0,16	0,15	0,16	0,15
Proband 8	0,00	0,49	0,00	0,77
Proband 9	0,12	1,65	0,16	2,17
Proband 10	0,11	0,27	0,14	0,36
Patient 1	0,53	1,20	0,54	1,23
Patient 2	0,31	2,90	0,41	3,90
Patient 3	0,87	----*	1,13	----*
Patient 4	0,01	0,70	0,02	1,67
Patient 5	0,11	0,21	0,10	0,19
Patient 6	1,92	4,00	2,21	4,60
Patient 7	----*	0,69	----*	1,33
Patient 8	0,06	0,27	0,10	0,45
Patient 9	0,03	0,60	0,04	0,76

* Peak war überlagert

Mittelwerte Probanden: DMT 0,25 µg / g Kreatinin
Streuung 0,20
Bufotenin 1,37 µg / g Kreatinin
Streuung 1,44

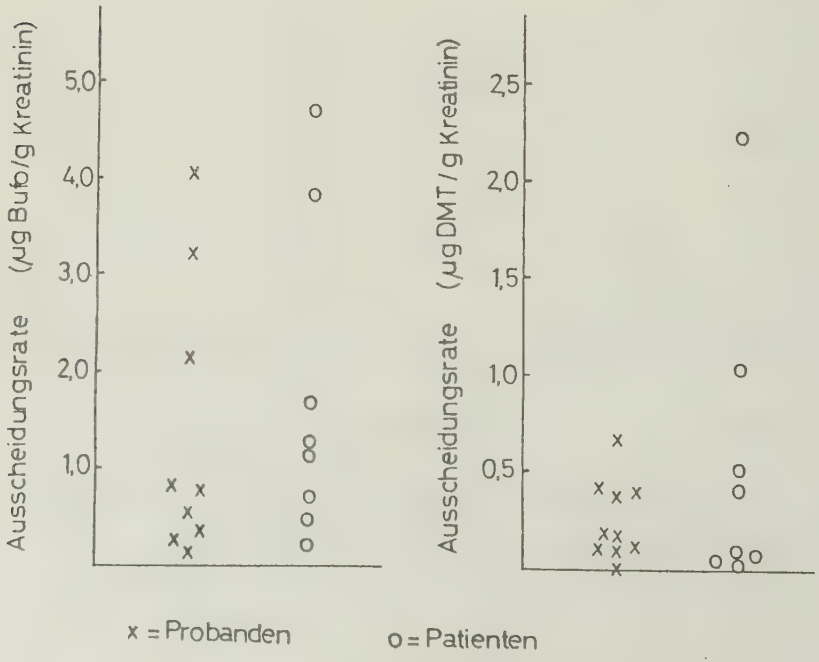
Mittelwerte Patienten: DMT 0,57 µg / g Kreatinin
Streuung 0,76
Bufotenin 1,77 µg / g Kreatinin
Streuung 1,62

Gegensatz zu den Probandenwerten, einer gewissen Vorselektion unterworfen.

Für beide Kollektive gilt jedoch, daß DMT auch aufgrund seiner relativ geringen Konzentration nur schwer quantitativ zu bestimmen war und die gefundenen Werte auch deshalb mit erheblichen Fehlern belastet sein dürften. Durch eine verbesserte Aufarbeitungstechnik sollte aber eine erhebliche Steigerung der Analysezuverlässigkeit zu erreichen sein.

Bufotenin hingegen konnte relativ genau bestimmt werden, da einerseits seine Absolutkonzentration im Urin deutlich höher als die von DMT lag, andererseits in der näheren Umgebung des Bufotenin-Peaks wesentlich weniger störende Fremdsubstanzen eluiert wurden.

Abbildung 48: Graphische Darstellung der Analyseergebnisse



2.9) Diskussion der Ergebnisse

2.9.1) Bisherige Veröffentlichungen

Aufgrund der möglichen Rolle von halluzinogenen Substanzen wie DMT und Bufotenin in der Entstehung und im Verlauf von psychischen Erkrankungen wurde schon sehr früh nach möglichst empfindlichen Nachweismethoden für diese Substanzklasse aus biologischem Material gesucht.

Eine große Zahl früher Publikationen (ab 1959 - 1970) beschreibt qualitative und auch halbquantitative Verfahren, die auf papier- oder dünnschichtchromatographischen Methoden mit "selektivem" Nachweis der gesuchten Verbindungen durch Sprühreagentien, beruhen [16-31]. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind äußerst widersprüchlich. Selbst qualitativ eindeutig falsche Resultate wurden teilweise durch fehlerhafte Aufarbeitungstechniken erhalten! Die quantitative Abschätzung der Konzentration der gesuchten Stoffe ergab des öfteren im Vergleich zu den mit modernen Analysetechniken ermittelten Daten um ein bis zwei Zehnerpotenzen zu hohe Werte, so daß diese ersten Analyseversuche nur am Rande erwähnt seien.

Erst mit der Einführung von Hochleistungsanalysegeräten wie der Kapillar-GC mit hochsensitiven und auch selektiven Detektoren wie FID, ECD, PND oder MS in den letzten 10 bis 15 Jahren und seit wenigen Jahren auch durch "reversed phase" HPLC mit elektrochemischer, UV- oder Fluoreszenzdetektion gelang es, die gesuchten Indolalkylamine durch quantitative Spurenanalyse mit guter Reproduzierbarkeit und ausreichender Exaktheit zu erfassen.

Zu Anfang seien die Ergebnisse, die mit diesen modernen Analysetechniken zur Bestimmung der DMT- und Bufoteninkonzentration in biologischen Körperflüssigkeiten außer Urin erzielt wurden, kurz referiert:

Schon 1973 wurde eine Bestimmungsmethode für DMT im Blutplasma mittels GC-MS-Kopplung beschrieben, die eine Empfindlichkeit von 1 ng DMT / ml erreichte [137]. Die gleiche Gruppe publizierte 1979 ein stark verbessertes Verfahren auf der gleichen Grundlage, mit der das Detektionslimit auf 0,01 ng / ml gesenkt werden konnte und eine Durchschnittskonzentration von 31 pg DMT / ml Blutplasma bei Schizophrenen gefunden wurde [115]. Unterschiede zu gesunden Kontrollpersonen konnten jedoch nicht festgestellt werden [138].

Mittels Gaschromatographie mit EC-Detektion konnte DMT als Heptafluorbutyrylderivat in einer Konzentration von 4,6 ng je mg Protein im Rattenhirn bestimmt werden [139]. Nach der gleichen Methode wurde auch die Cerebrospinalflüssigkeit von Psychiatrie-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe untersucht. Obwohl bei den Patienten leicht erhöhte Werte auftraten (im pg-Bereich pro ml), hatte diese Differenz bei der relativ kleinen untersuchten Gruppe keine statistische Relevanz [140].

Urin wurde erstmals 1973 mittels der hochselektiven GC-MS-Kopplung auf DMT und Bufotenin untersucht [32,33]. Während Bufotenin in Mengen bis zu 3 µg / 24 h bei schizophrenen Patienten gefunden wurden, waren die Resultate bei einer gesunden Kontrollgruppe negativ. DMT konnte bei der Hälfte einer Gruppe von 6 Schizophrenen in einer Menge von unter 1 µg / 24 h nachgewiesen werden. Neuere Untersuchungen desselben Arbeitskreises ergaben jedoch genau das Gegenteil der ersten Veröffentlichung. Jetzt konnte Bufotenin häufiger bei einer gesunden Kontrollgruppe als bei Schizophrenen nachgewiesen werden (Mittelwert: 1,70 µg/24 h). Bei der DMT-Ausscheidung wurde kein Unterschied zwischen Gesunden und Schizophrenen festgestellt [141].

Mit Hilfe eines stickstoff-sensitiven Detektors wurde 1977 von einer Gruppe um Oon, Rodnight et al. [86,142] DMT über sein Trifluoracetylderivat in einer Empfindlichkeit von 30 pg / ml Urin

bestimmt. Es wurden leicht erhöhte Werte bei Patienten mit psychischen Störungen festgestellt (Mittelwert der Kontrollgruppe: 0,386 µg / 24 h; Patienten: 0,850 µg / 24 h). Anzumerken ist allerdings, daß zwar die Urinaufarbeitung bei chemischer Betrachtungsweise zufriedenstellend durchgeführt wurde, bei der Derivatisierung von DMT mit TFAA jedoch erhebliche Zweifel an einem quantitativen Reaktionsverlauf angebracht sind (siehe S. 47).

Erst die 1979 von Räisänen und Kärkäinen eingeführte Methode macht auch aus dem Blickwinkel eines quantitativen Analytikers einen soliden Eindruck. Mittels GC-MS wurden DMT und Bufotenin nach gründlicher Vorreinigung und anschließender Trimethylsilylierung relativ zu einem isotopenmarkierten Gemisch beider Substanzen als innerem Standard mit einer Nachweisgrenze von 0,15 ng / ml Urin für DMT und 0,25 ng / ml für Bufotenin bei einer Gesamturinmenge von 150 ml analysiert. Für 26 gesunde Personen wurde eine durchschnittliche Ausscheidungsmenge von 96 ng DMT / g Kreatinin und von 950 ng Bufotenin / g Kreatinin gemessen [108]. In einer neueren Publikation derselben Autoren konnte nachgewiesen werden, daß Bufotenin nur zu etwa 35 % in freier Form im Urin ausgeschieden wird, der Rest liegt konjugiert, vermutlich als Glucuronid, vor. Die Gesamtmenge an ausgeschiedenem Bufotenin (nach einer enzymatischen oder sauren Hydrolyse des Urins) betrug bei 10 gesunden Personen 3,3 µg / g Kreatinin. Allerdings halbiert sich dieser Wert, wenn die extrem hohe Ausscheidungsrate eines Probanden nicht berücksichtigt wird (auf 1,62 µg / g Kreatinin) [107].

In den letzten Jahren wurden von verschiedenen Autoren auch HPLC-Systeme beschrieben, die in der Lage sind, Indolalkylamine von anderen Tryptophanmetaboliten und den Catecholaminen abzutrennen [143-147]. Allerdings stellt nur ein Autor einen konkreten Aufarbeitungsgang für Bufotenin aus Urin vor. Nach Ionenpaarex-

traktion des Urins und Vorreinigung des Extrakts über eine Kieselgelsäule wurde die Probe über ein "reversed phase" System chromatographiert und das gesuchte Bufotenin mittels eines Fluoreszenzdetektors quantitativ nachgewiesen. In einer vorläufigen Studie wurden freie Bufoteninkonzentrationen von 0,004 - 1,5 µg pro 12 h Urin gefunden [148].

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß erst in den letzten 5-10 Jahren Analysemethoden entwickelt worden sind, die DMT, Bufotenin und ähnliche organische Spurenbestandteile aus biologischem Material reproduzierbar und quantitativ exakt zu bestimmen in der Lage sind. Sowohl die DMT- als auch die Bufoteninausscheidung im Urin zeigt extrem große interindividuelle Schwankungen (Faktor bis zu 100!), die mittlere DMT-Ausscheidung von Gesunden wurde von mehreren Gruppen zu etwa 150 - 400 ng / 24 h bestimmt. Bufotenin wird sowohl in freier Form als auch als Konjugat ausgeschieden, die durchschnittliche Gesamtmenge liegt um 3 µg / 24 h. Unterschiede zwischen Gesunden und Psychiatriepatienten deuteten sich in einigen Untersuchungen an, erreichten aber wegen der extremen interindividuellen Streuung und dem relativ kleinen untersuchten Personenkreis nie statistische Aussagekraft.

2.9.2) Kritische Betrachtung der eigenen Methodik

Die Vertrauenswürdigkeit spurenanalytischer Ergebnisse hängt neben der sorgfältigen Durchführung der verschiedenen Arbeitsgänge vor allem auch von der technischen Perfektion der Analysegeräte ab. Dazu einige Bemerkungen: Während sich die angewandte Vorreinigung im Wesentlichen an die von Räisanen et al. [108] beschriebene Methode anlehnte, konnten die gaschromatographischen Resultate im Gegensatz zu der in eben dieser Veröffentlichung beschriebenen GC-MS-Kopplung nur mit einem wesentlich weniger selektiven FID quantifiziert werden. Ausgeglichen wurde dieser

Nachteil allerdings durch die erstmalige Verwendung einer Kapillarsäule zur Trennung der vorgereinigten und derivatisierten Urinfraktion, d. h. die Trennleistung des abschließenden gaschromatographischen Schritts war mindestens zehnmal höher als alle bislang für diese Problematik beschriebenen Systeme. Als Nachweisgrenze wurden etwa 0,05 ng DMT bzw. 0,1 ng Bufotenin / ml Urin bei einem Gesamtprobenvolumen von 500 ml bestimmt, d. h. der Verlust an Empfindlichkeit aufgrund des Einsatzes eines einfachen FID wurde durch Verwendung einer Kapillarsäule sogar überkompensiert. Bei etwa gleicher Leistungsfähigkeit ist demnach der Hauptvorteil der angewandten Methode ihre um mindestens eine Größenordnung geringeren Systemkosten, bei der wünschenswerten routinemäßigen Anwendung des Verfahrens ein durchaus ernst zu nehmendes Argument.

2.9.3) Kritische Betrachtung der analytischen Ergebnisse

Sowohl der für DMT erhaltene Durchschnittswert von 0,25 µg / g Kreatinin als auch der Bufotenindurchschnittswert von 1,37 µg / g Kreatinin für gesunde Probanden stimmen ausgezeichnet mit den für diese Substanzen in neuerer Zeit veröffentlichten Werten überein [107,108,142,148]. Auch die extreme interindividuelle Streuung der Ausscheidungsmengen wurden ebenso von anderen Autoren beobachtet. In Anbetracht dieser Tatsache verlieren die leicht erhöhten Bufoteninwerte von Patienten der Nervenklinik Tübingen (1,77 µg / g Kreatinin) jegliche diagnostische Relevanz, und es muß festgestellt werden, daß mit den relativ wenigen untersuchten Proben keinerlei signifikante Unterschiede in der Bufoteninausscheidung zwischen einer gesunden Kontrollgruppe und Psychiatriepatienten feststellbar waren. Etwas schwieriger gestaltet sich diese Entscheidung im Falle des DMT. Bei Psychiatriepatienten wurde immerhin eine Verdoppelung der DMT-Ausschei-

dung gegenüber Gesunden festgestellt: 0,57 µg / g Kreatinin bei Patienten; 0,25 µg bei Gesunden. Obwohl die erhöhte Ausscheidungsrate auch hier hauptsächlich durch ein extrem hohes Einzelergebnis (2,21 µg / g Kreatinin) verursacht wird und also durchaus zufällig zustande gekommen sein kann, wurde auch von anderen Autoren bei einem größeren Patientenkollektiv eine ungefähre Verdoppelung der DMT-Ausscheidung im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe festgestellt [86, 142].

Eine eindeutige Klärung der Frage, ob bei bestimmten psychischen Erkrankungen eine signifikant erhöhte DMT-Ausscheidung auftritt, setzt demnach die Untersuchung eines relativ großen Personenkreises voraus, um trotz der großen interindividuellen Schwankungen zu statistisch verwertbaren Aussagen zu kommen. Weiterhin dürfte aber auch der Versuch der Korrelation der klinischen Symptomatik mit den Ausscheidungsraten dieses Tryptophanmetaboliten über einen längeren Zeitraum, sog. Verlaufsuntersuchungen, einen erfolgversprechenden Ansatzpunkt darstellen. Anzumerken ist noch, daß sowohl in der Literatur [108] als auch bei meinen Untersuchungen überraschenderweise keine deutliche Korrelation zwischen DMT- und Bufoteninausscheidung feststellbar war, obwohl das gleiche Enzym die Methylierung von Tryptamin als auch von Serotonin zu den entsprechenden tertiären Basen bewerkstelligen soll [149]. Möglicherweise ist eine unterschiedliche Verfügbarkeit der primären Ausgangsamine oder eine unterschiedliche Abbaurate der methylierten Verbindungen eine Erklärung für dieses unerwartete Verhalten.

C) EXPERIMENTELLER TEIL

1) Allgemeines

1.1) Chemikalien und Hilfsstoffe

Neben den von der Chemikalienausgabe des chemischen Instituts erhältlichen Grundchemikalien wurden weitere Ausgangsstoffe von den Firmen EGA, Merck, Fluka, Riedel-de-Häen und Alfa-Ventron bezogen. Trimethylchlorsilan wurde als Hochschullieferung von der Firma Bayer AG Leverkusen erhalten.

Lösungsmittel wurden, wo erforderlich, nach den üblichen Verfahren [150] getrocknet und destilliert. Für spurenanalytische Zwecke wurden Lösungsmittel "pro analysi" der Firma Merck verwendet.

XAD-2-Harz (0,3 - 1 mm) wurde von der Firma Serva bezogen.
DC-Fertigplatten, Kieselgel 0,5 mm auf Glas, 20 X 20 cm, DC-Fertigplatten, Kieselgel UV_{254} 0,2 mm auf Alufolie, 20 X 20 cm, wurden von der Firma Macherey-Nagel bezogen.
Micro V-Vials ("micro-reactive-vials"), 0,5 ml Inhalt wurden von der Firma Wheaton bezogen.

1.2) Schmelz- und Siedepunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einer Büchi-Schmelzpunktsbestimmungsapparatur nach Dr. Tottoli gemessen und sind, ebenso wie die angegebenen Siedepunkte, unkorrigiert.

1.3) Analytische Gaschromatographie

Carlo Erba FTV 2101, Carlo Erba HRGC 5300, jeweils mit FID, Trägergas H_2;

Säulenmaterial: Fused-Silica-Kapillarsäule OV 1, 30 m,
Fused-Silica-Kapillarsäule CP-Sil 5 CP, 25 m,
Glaskapillarsäule OV 101, 25 m.

Auswertung der Chromatogramme mit dem Integrator C-R3A der Firma Shimadzu.

1.4) ^{1}H-NMR-Spektroskopie

Bruker WP 80 (80 MHz), Bruker HFX 90 (90 MHz), Bruker WH 90 (90 MHz), Bruker WM 400 (400 MHz, Spektren gesondert gekennzeichnet). Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgt in ppm. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett, sep. = Septett, m = Multiplett.

1.5) ^{13}C-NMR-Spektroskopie

Bruker WP 80 (20,1 MHz), Bruker WH 90 (22,6 MHz), Bruker WM 400 (100 MHz, Spektren gesondert gekennzeichnet).
Sämtliche Spektren wurden unter Protonenbreitbandentkopplung aufgenommen. Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgt in ppm. Die Signalzuordnung wurde nach der Methode der Inkrementaddition durchgeführt [151], ausgehend von tabellierten Grundkörpern. Für die Tryptaminderivate konnte auf literaturbeschriebene Modellverbindungen aufgebaut werden [152-154].

1.6) Massenspektroskopie

Varian MAT 711 (70 eV).

1.7) GC-MS-Kopplung

Carlo Erba FTV 2900 und Varian MAT 1125 mit EDV
Varian 3400 und Finnegan MAT 8230

1.8) Elementaranalysen

Carlo Erba Elemental Analyzer 1105

2) Synthese von am Pyrrolring unsubstituierten Indolen

2.1) 5-Methylindol [58] und 5-Fluorindol [59] nach Fischer

2.1.1) 3-Pyrrolidinocrotonsäureethylester [60]

382 ml (3 mol) Acetessigester, 250 ml (3 mol) Pyrrolidin und 1,2 l Toluol werden am Wasserabscheider bis zur Beendigung der Reaktion rückflußgekocht. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand vakuumdestilliert.

Ausbeute: 525 g (96 %)

Kp.: 103°C / 0.1 Torr Lit.-Kp.: 116-117°C / 0,8 Torr

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,24 (t, J=7,0 Hz, 3H); 1,79-2,07 (m, 4H); 2,45 (s, 3H); 3,2-4,0 (m, 4H); 4,07 (q, J=7,0 Hz, 2H); 4,45 (s, 1H).

2.1.2) α-Methylacetessigester [155]

512 g (2,8 mol) 3-Pyrrolidinocrotonsäureethylester werden mit 596 g (4,2 mol) Methyljodid versetzt und 30 Minuten rückflußgekocht. Nach Zugabe von 600 ml H_2O wird nochmals 30 Minuten rückflußgekocht, Ether hinzugefügt, die organische Phase mit Thiosulfat-Lösung gewaschen, danach über $MgSO_4$ getrocknet und destilliert.

Ausbeute: 353 g (88 %)

Kp.: 89°C / 27 Torr Lit.-Kp.: 93-95°C / 33 Torr

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,28 (t, J=7,1 Hz, 3H); 1,34 (d, J=7,1 Hz, 3H); 2,23 (s, 3H); 3,49 (q, J=7,2 Hz, 1H); 4,18 (q, J=7,1 Hz, 2H).

2.1.3) Ethyl-5-methylindol-2-carboxylat [58]

53,5 g (0,5 mol) p-Toluidin werden diazotiert und auf eine Mischung aus 73 g α-Methylacetessigester (0,5 mol), 400 g Natriumacetat, 500 ml Ethanol und Eis gegeben und unter starkem Rühren langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Dann nimmt man das Produkt in

CH_2Cl_2 auf, trocknet über $MgSO_4$, zieht das Lösungsmittel ab und cyclisiert durch 15 minütiges Rückflußkochen in einer Mischung aus 600 ml Eisessig und 30 ml konzentrierter H_2SO_4 zum Indol. Dieses wird mittels Wasser ausgefällt, in Ether aufgenommen, mit Na_2CO_3 säurefrei gewaschen und aus Toluol / Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 49 g (49 %)

Fp.: 159°C Lit.-Fp.: 163-164°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,41 (t, J=7,1 Hz, 3H); 2,43 (s, 3H); 4,41 (q, J=7,1 Hz, 2H); 7,1-7,5 (m, 4H); 9,0 (s, breit, 1H).

2.1.4) 5-Methylindol-2-carbonsäure [58]

40,5 g (0,2 mol) Ethyl-5-methylindol-2-carboxylat werden mit 34 g (0,6 mol) KOH in 500 ml Ethanol durch dreistündiges Rückflußkochen quantitativ verseift. Man kristallisiert das Rohprodukt aus Toluol / Eisessig um.

Fp.: 234°C Lit.-Fp.: 234-235°C

^{1}H-NMR (Aceton-d_6): 2,39 (s, 3H); 5,2 (s, breit, 1H); 7,05-7,46 (m, 4H); 10,5 (s, breit, 1H).

2.1.5) 5-Methylindol [58]

26 g (0,15 mol) 5-Methylindol-2-carbonsäure werden in 100 ml Chinaldin gelöst und nach Zugabe von 150 mg Kupferpulver 3 Stunden unter N_2 rückflußgekocht. Danach nimmt man das Produkt in Ether auf, wäscht mit verdünnter Salzsäure und kristallisiert aus Petrolether um.

Ausbeute: 13 g (66 %)

Fp.: 59°C Lit.-Fp.: 59,5°C

^{1}H-NMR siehe Seite 102

2.1.6) Ethyl-5-Fluorindol-2-carboxylat [59]

Analog 2.1.3). Ansatz: 0,5 molar

Ausbeute: 70,8 g (68 %)

Fp.: 147°C Lit.-Fp.: 148°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,40 (t, J=7,1 Hz, 3H); 4,40 (q, J=7,1 Hz, 2H); 6,94-7,42 (m, 4H); 9,0 (s, breit, 1H).

2.1.7) 5-Fluorindol-2-carbonsäure [59]

Analog 2.1.4). Ansatz: 0,3 molar, Ausbeute: quantitativ.

Fp.: 248-250°C Lit.-Fp.: 248-249°C

^{1}H-NMR (Aceton-d_6): 5,8 (s, breit, 1H); 6,97-7,63 (m, 4H); 11,0 (s, breit, 1H).

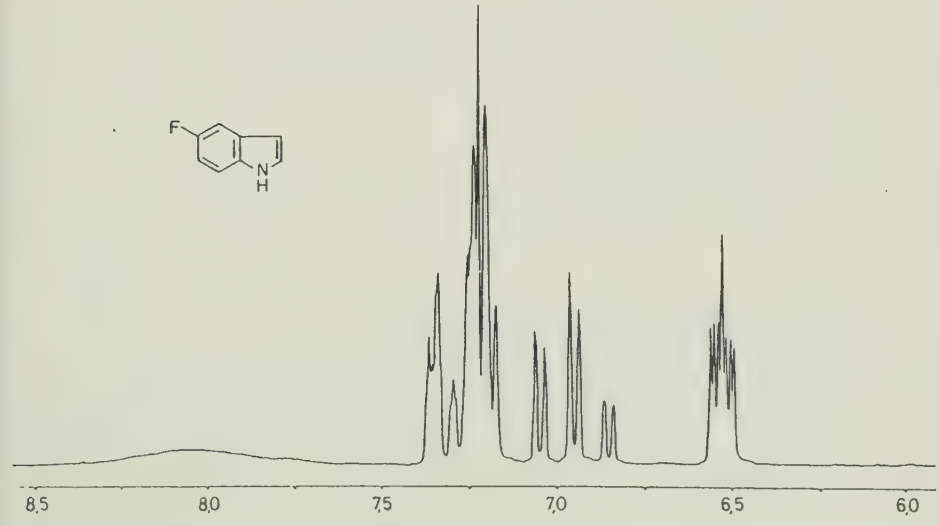
2.1.8) 5-Fluorindol [59]

Analog 2.1.5). Ansatz 0,2 molar

Ausbeute: 18 g (67 %)

Fp.: 46°C Lit.-Fp.: 46°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):



2.2) 5-Benzyloxyindol [61] nach der Nenitzescu-Methode

2.2.1) Bis-3-formylphenylcarbonat [61]

In eine Lösung von 92 g (0,75 mol) 3-Hydroxybenzaldehyd, 30 g (0,75 mol) NaOH, 40 g (0,375 mol) Na_2CO_3 und 375 g NaCl leitet man bei 0°C unter Rühren Phosgen ein. Nach Beendigung der Reaktion (ca. 2 Stunden) wird überschüssiges Phosgen durch Durchblasen von Luft entfernt, danach über Nacht bei 5°C stehengelassen, das Produkt abfiltriert und gut mit Wasser, Ethanol und abschließend mit Ether gewaschen.

Ausbeute (Rohprodukt): 190 g (94 %)

Fp. (analytische Probe): 131°C Lit.-Fp.: 128-130°C

^{1}H-NMR (Aceton-d_6): 7,7-8,0 (m, 8H); 10,08 (s, 2H).

2.2.2) Bis-4-nitro-3-formylphenylcarbonat [61]

Zu 2 l H_2SO_4 konz. gibt man langsam 180 g (0,67 mol) Bis-3-formylphenylcarbonat bei einer Temperatur von 0°C. Unter starkem Rühren tropft man eine Mischung aus 66,6 ml (1,42 mol) 90 %-iger Salpetersäure und 333 ml H_2SO_4 konz. so zu, daß die Temperatur nicht über 5°C ansteigt. Nach einer Stunde gießt man auf Eis, nutscht ab, wäscht gut mit Wasser und kristallisiert aus Eisessig um.

Ausbeute: 170 g (71 %)

Fp.: 198°C (Zersetzung) Lit.-Fp.: 197-202°C (Zersetzung)

2.2.3) 2-Nitro-5-hydroxybenzaldehyd [61]

144 g (0,4 mol) Bis-4-nitro-3-formylphenylcarbonat werden durch Erhitzen mit 71 g (1,77 mol) NaOH in 1,8 l Wasser auf 40°C verseift. Das Produkt wird mit Eisessig ausgefällt, abgenutscht,

mit Aktivkohle in Ethanol aufgekocht und aus Wasser / Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 102 g (76 %)

Fp.: 167°C Lit.-Fp.: 168-169°C

2.2.4) 2-Nitro-5-benzyloxybenzaldehyd [61]

94 g (0,56 mol) 2-Nitro-5-hydroxybenzaldehyd , 78 g (0,56 mol) wasserfreies Kaliumcarbonat, 78 g (0,62 mol) Benzylchlorid und 1,6 l Dimethylformamid werden unter Rühren 2,5 Stunden auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man 1,7 l Wasser hinzu und nutscht das ausfallende Produkt ab. Umkristallisiert wird aus Ethanol / Wasser.

Ausbeute: 113 g (79 %)

Fp.: 73°C Lit.-Fp.: 71-73°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 5,19 (s, 2H); 7,19 (d eines d, J=8,8 Hz, J=2,6 Hz, C4-H); 7,40 (s, 5H + C6-H); 8,13 (d, J=8,8 Hz, C3-H); 10,44 (s, 1H).

2.2.5) 5-Benzyloxy-2,w-dinitrostyrol [61]

103 g (0,4 mol) 2-Nitro-5-benzyloxybenzaldehyd werden in 500 ml Methanol bei 5°C suspendiert und 27 g (0,45 mol) Nitromethan dazugegeben. Dann tropft man bei dieser Temperatur 0,4 mol 10 %-ige Kalilauge zu. Nach 30 Minuten gießt man in verdünnte eiskalte Salzsäure. Das Produkt wird abgenutscht und gut mit Wasser und eiskaltem Ethanol gewaschen.

Ausbeute: 76 g (63 %)

Fp.: 147°C Lit.-Fp.: 148-149°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 5,21 (s, 2H); 7,03-7,18 (m, C4-H, C6-H); 7,31 (d, J=13,5 Hz, Cα-H); 7,42 (s, 5H); 8,25 (d, J=9,4 Hz, C3-H); 8,59 (d, J=13,5 Hz, Cω-H).

2.2.6) 5-Benzyloxyindol [61]

60 g (0,2 mol) 5-Benzyloxy-2,w-dinitrostyrol werden unter Rühren mit 400 g Eisenpulver, 800 ml absolutem Ethanol und 800 ml Eisessig auf einem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach wenigen Minuten setzt die Reaktion ein, die eventuell durch Kühlen mit Eis verlangsamt werden muß! Nach Beendigung der exothermen Umsetzung wird noch eine Stunde weitererhitzt. Nach dem Abkühlen wird Ether zugesetzt, Feststoffe abgenutscht (gut nachwaschen!) und die organische Phase sauer, dann basisch extrahiert, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Danach wird unter Zusatz von Aktivkohle aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert.

Ausbeute: 25,4 g (57 %)

Fp.: 106°C Lit.-Fp.: 100-106°C

^{1}H-NMR siehe Seite 105

2.3) Indole nach der Methode von Sugasawa [2]

2.3.1) Synthese von Methyl-2-amino-α-chloracetophenonen, allgemeine Arbeitsvorschrift

Zu einer Lösung von 23,5 g (0,2 mol) BCl_3 in 200 ml trockenem Benzol tropft man unter Eiskühlung eine benzolische Lösung von 21,4 g (0,2 mol) des jeweiligen Toluidins. Zu der entstehenden heterogenen Mischung gibt man unter Rühren 15,2 ml (0,24 mol) Chloracetonitril und 26,7 g (0,2 mol) $AlCl_3$. Die Mischung wird 5 Stunden unter Rühren rückflußgekocht. Nach dem Abkühlen gibt man 200 ml 2 N Salzsäure zu und erhitzt eine halbe Stunde auf 80°C. Die abgekühlte Mischung bringt man auf pH 4 und extrahiert mit CH_2Cl_2, das danach über $MgSO_4$ getrocknet wird. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels kristallisiert man aus $CHCl_3$ / Hexan um.

2.3.1.1) 2-Amino-5-methyl-α-chloracetophenon

Ausbeute: 22,7 g (62 %)

Gelbe Kristalle, Fp.: 127°C

$C_9H_{10}ClNO$ Ber.: C 58,88 H 5,49 N 7,63 Cl 19,31

(183,6) Gef.: C 58,86 H 5,46 N 7,45 Cl 19,15

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,23 (s, CH_3); 4,66 (s, CH_2);

6,30 (s, breit, NH_2); 6,59 (d, J=8,3 Hz, C3-H); 7,12 (d eines d,

J=8,3 Hz, J=2,0 Hz, C4-H); 7,37 (d, J=2,0 Hz, C6-H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 20,39 (CH_3); 46,59 (CH_2); 115,08 (C1);

117,64 (C3); 124,78 (C5); 129,97 (C4); 136,51 (C6); 149,07 (C2);

192,15 (C=O).

MS: m/e = 185(M^+ + 2, 12); 183(M^+, 37); 134(100); 106(30);

77(15).

2.3.1.2) 2-Amino-3-methyl-α-chloracetophenon

Ausbeute: 24,9 g (67,8 %)

Gelbe Kristalle, Fp.: 57-58°C

$C_9H_{10}ClNO$ Ber.: C 58,88 H 5,49 N 7,63 Cl 19,31

(183,6) Gef.: C 58,87 H 5,51 N 7,68 Cl 18,42

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,14 (s, CH_3); 4,68 (s, CH_2);

6,57 (s, breit, NH_2); 6,43-7,59 (m, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 17,09 (CH_3); 46,73 (CH_2); 114,55 (C1);

115,29 (C5); 123,77 (C3); 128,60 (C4); 135,77 (C6); 149,57 (C2);

192,66 (C=O).

MS: m/e = 185(M^+ + 2, 9); 183(M^+, 35); 134(100); 106(47); 77(19).

2.3.1.3) 2-Amino-4-methyl-α-chloracetophenon

Bei Anwendung der allgemeinen Arbeitsvorschrift entsteht fast ausschließlich dieses Isomer.

Ausbeute: 19,5 g (53 %)

Gelbe Kristalle, Fp.: 99°C

$C_9H_{10}ClNO$ Ber.: C 58,88 H 5,49 N 7,63 Cl 19,31

(183,6) Gef.: C 59,13 H 5,90 N 8,10 Cl 19,62

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,25 (s, 3H); 4,62 (s, 2H); 6,0 (s, breit, 2H); 6,40-6,48 (m, C3-H, C5-H); 7,48 (d, J=8,55 Hz, C6-H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 21,70 (CH_3); 46,36 (CH_2); 113,03 (C1); 117,30 (C3); 117,47 (C5); 130,48 (C6); 146,29 (C4); 151,23 (C2); 191,64 (C=O).

MS: m/e = 185(M^+ + 2, 10); 183(M^+, 31); 134(100), 106(24); 91(3); 77(12).

2.3.1.4) 2-Amino-6-methyl-α-chloracetophenon

Die Versuchsdurchführung ist im Wesentlichen analog 2.3.1), nur wird anstelle von $AlCl_3$ eine äquimolare Menge $ZnCl_2$ verwendet und als Lösungsmittel anstelle von Benzol Methylenchlorid. Es wird 48 Stunden rückflußgekocht. Die beiden Isomeren (4- und 6-Methyl-2-amino-α-chloracetophenon) entstehen im Verhältnis von etwa 3 : 1. Zur Trennung wird nach der Aufarbeitung (wie in 2.3.1) das Gemisch mit Acetanhydrid bei 80°C in CCl_4 acetyliert (siehe 2.4.1), und die Lösung in den Tiefkühlschrank bei -20°C gestellt. 2-Acetylamino-4-methyl-α-chloracetophenon fällt fast vollständig aus. Das gewünschte Isomere fällt nach Aufarbeitung des Rückstands (Abdampfen des Lösungsmittels, Waschen mit K_2CO_3-Lösung) und erneuter Umkristallisation aus CCl_4 in etwa 90 %-iger Reinheit an. Vollständige Reinigung, d. h. Abtrennung des restlichen zweiten Isomeres konnte durch Säulenchromatographie über Kiesel-

gel mit dem Laufmittel Toluol : Butanon im Verhältnis 7 : 3 erzielt werden. Das 4-Methyl-Isomer befindet sich im Vorlauf, das gewünschte Produkt folgt in der Hauptfraktion. Die Charakterisierung der acetylierten Produkte erfolgt im nächsten Kapitel. Die Abspaltung der Acetylgruppe wurde durch 30-minütiges Rückflußkochen in methanolischer HCl bewerkstelligt und nach Umkristallisation des Rückstands aus CCl_4 / Hexan fiel das gewünschte Produkt in langen, gelben Nadeln an.

Ausbeute: 3,9 g (10,5 %)

Fp.: 48°C

$C_9H_{10}ClNO$ (183,6) Ber.: C 58,88 H 5,49 N 7,63 Cl 19,31
Gef.: C 58,67 H 5,52 N 7,36 Cl 20,01

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,32 (s, 3H); 4,48 (s, 2H); 4,1 (s, breit, 2H); 6,50-7,23 (m, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 20,76 (CH_3); 49,31 (CH_2); 114,83 (C3); 120,78 (C5); 123,45 (C1); 131,67 (C4); 135,89 (C6); 145,38 (C2); 199,21 (C=O).

MS: m/e = 185(M^+ + 2, 9); 183(M^+, 23); 147(16); 134(100); 106(34); 79(20); 77(17).

2.3.2) Benzyloxy-2-amino-α-chloracetophenone, allgemeine Arbeitsvorschrift

Zu einer Lösung von 15,67 g (0,13 mol) BCl_3 in 200 ml trockenem Benzol wird eine benzolische Lösung von 39,8 g (0,2 mol) des jeweiligen Benzyloxyanilins [156,157] zugetropft. Dazu gibt man 27,3 g (0,2 mol) wasserfreies $ZnCl_2$ und kocht eine halbe Stunde unter Rückfluß. Die Aufarbeitung wurde wie in 2.3.1) beschrieben, durchgeführt. Eine direkte Umkristallisation des Rückstands ist wegen des hohen Anteils an Nebenprodukten nicht möglich. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel. Als Lauf-

mittel eignet sich Methylenchlorid. Auf diese Weise können auch die beiden Isomeren getrennt werden, die beim Einsatz von m-Benzyloxyanilin entstehen. Das 6-Benzyloxyderivat befindet sich im Vorlauf.

2.3.2.1) 2-Amino-5-benzyloxy-α-chloracetophenon

Ausbeute: 4,2 g (7,6 %)

Gelbe Kristalle, Fp.: 76°C aus Hexan / $CHCl_3$

$C_{15}H_{14}ClNO_2$ Ber.: C 65,34 H 5,12 N 5,08 Cl 12,85

(275,7) Gef.: C 64,98 H 4,99 N 4,82 Cl 12,66

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 4,58 (s, CH_2Cl); 5,01 (s, CH_2);

6,70-7,14 (m, C3-H, C4-H, C6-H); 7,36-7,39 (s, 5H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 46,52 (CH_2Cl); 71,28 (CH_2); 114,74 (C6);

118,87 (C3); 125,49 (C1, C4); 127,56 (C2', C6'); 128,09 (C4');

128,61 (C3', C5');136,87 (C1'); 146,23 (C2); 148,95 (C5);

191,96 (C=O).

MS: m/e = 277(M^+ + 2, 2,5); 275(M^+, 17); 186(23); 184(70);

150(30); 91(100); 65(24).

2.3.2.2) 2-Amino-4-benzyloxy-α-chloracetophenon

Ausbeute: 7,3 g (13,2 %)

Gelbe Blättchen, Fp.: 138°C aus Toluol / Petrolether

$C_{15}H_{14}ClNO_2$ Ber.: C 65,34 H 5,12 N 5,08 Cl 12,85

(275,7) Gef.: C 65,42 H 5,05 N 4,99 Cl 13,99

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 4,57 (s, CH_2Cl); 5,05 (s, CH_2); 6,14 (d,

J=2,3 Hz, C3-H); 6,30 (d eines d, J=9,1 Hz, J=2,3 Hz, C5-H);

6,37 (s, breit, NH_2); 7,37 (s, 5H); 7,55 (d, J=9,1 Hz, C6-H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 46,14 (CH_2Cl); 69,95 (CH_2); 100,30 (C3); 105,65 (C5); 109,81 (C1); 127,30 (C2', C6'); 128,15 (C4'); 128,61 (C3', C5'); 132,81 (C2); 135,98 (C1'); 153,51 (C2); 164,01 (C4); 190,48 (C=O).

MS: m/e = 277(M^+ + 2, 3); 275(M^+, 11); 226(9); 198(3); 91(100); 65(10).

2.3.2.3) 2-Amino-6-benzyloxy-α-chloracetophenon

Ausbeute: 3,9 g (7,1 %)

Gelbe Nadeln, Fp.: 91-92°C aus Hexan / CCl_4

$C_{15}H_{14}ClNO_2$ (275,7) Ber.: C 65,34 H 5,12 N 5,08 Cl 12,85
Gef.: C 65,23 H 5,10 N 5,01 Cl 13,70

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 4,66 (s, CH_2Cl); 5,08 (s, CH_2); 6,1 (s, breit, NH_2); 6,22-6,32 (m, C3-H, C5-H); 7,14 (t, J=8,2 Hz, C4-H); 7,30 (s, 5H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 52,16 (CH_2Cl); 71,09 (CH_2); 99,34 (C5); 108,72 (C1); 110,36 (C3); 127,87 (C2', C6'); 128,44 (C4'); 128,78 (C3', C5'); 134,46 (C4); 135,71 (C1'); 151,97 (C2); 160,32 (C6); 193,74 (C=O).

MS: m/e = 277(M^+ + 2, 2); 275(M^+, 6); 240(3); 149(9); 91(100); 65(12).

2.3.3) Cyclisierung von 2-Amino-α-chloracetophenonen zu den entsprechenden Indolen, allgemeine Arbeitsvorschrift

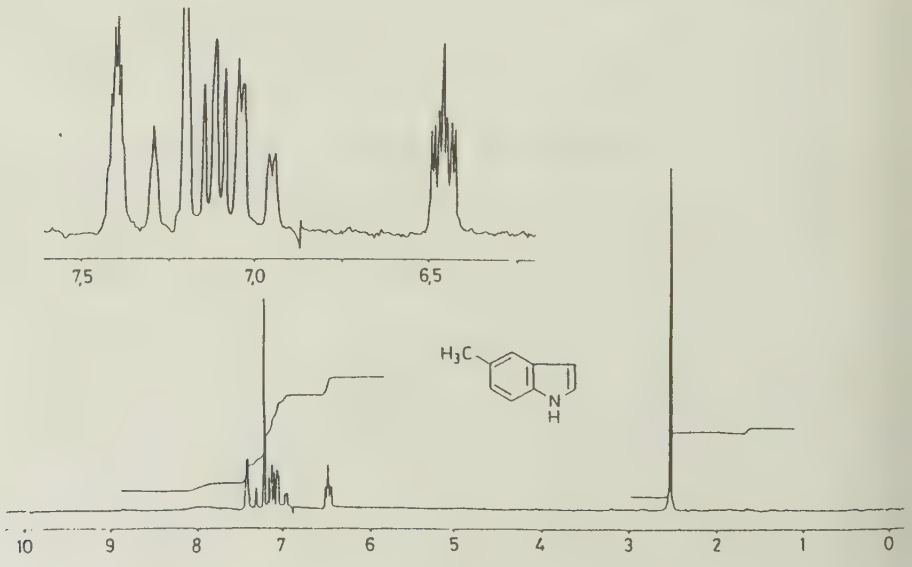
50 mmol des jeweiligen 2-Amino-α-chloracetophenons werden in 250 ml Dioxan aufgenommen, 25 ml Wasser zugesetzt und 2,1 g (55 mmol) $NaBH_4$ zugegeben. Die Lösung wird unter Rühren zwei Stunden rückflußgekocht. Nach Entfernen des Lösungsmittel wird Wasser zugesetzt und die Mischung mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung über $MgSO_4$ und nachfolgendem Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand über eine Kieselgelsäule chromatographiert. Laufmittel: Toluol. Wenige dunkelgefärbte Nebenprodukte bleiben zurück. Das erhaltene Indol kann bei Bedarf noch aus Petrolether / $CHCl_3$ umkristallisiert werden.

2.3.3.1) 5-Methylindol [58] (vergleiche 2.1.5)

Ausbeute: 5,3 g (81 %)

Fp.: 58-59°C Lit.-Fp.: 59,5°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):

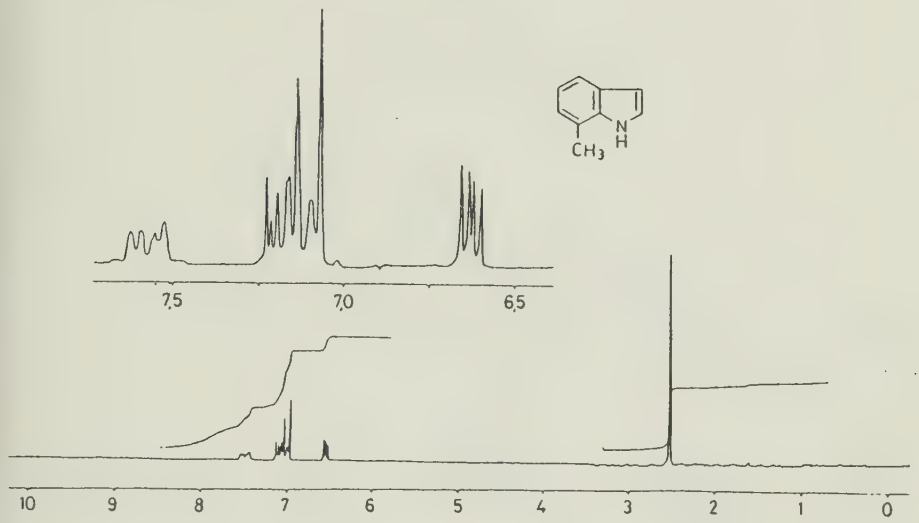


2.3.3.2) 7-Methylindol [58]

Ausbeute: 4,6 g (70,7 %)

Fp.: 82°C Lit.-Fp.: 82°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):



2.3.3.3) 6-Methylindol [58]

Ausbeute: 4,9 g (75,8 %)

Fp.: 30-31°C Lit.Fp.: 28-29°C

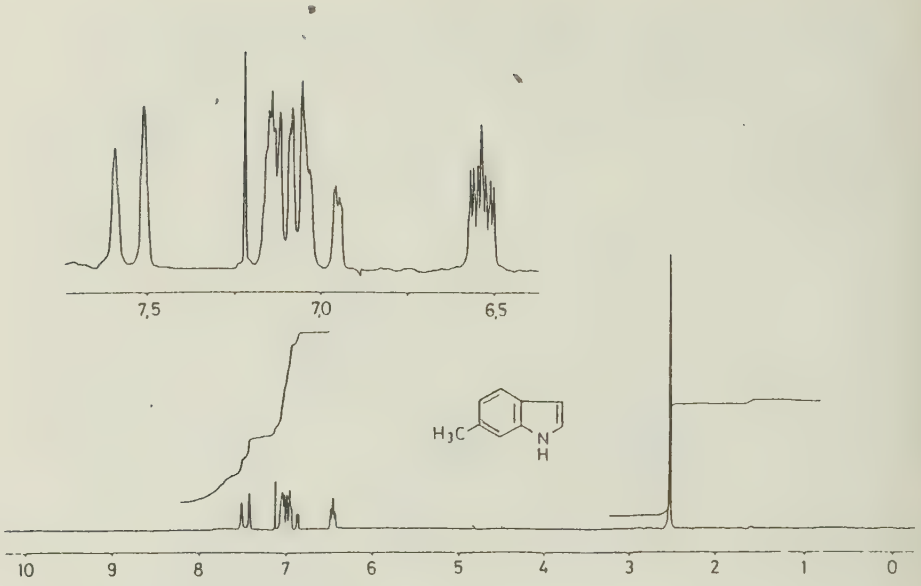
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): siehe folgende Seite

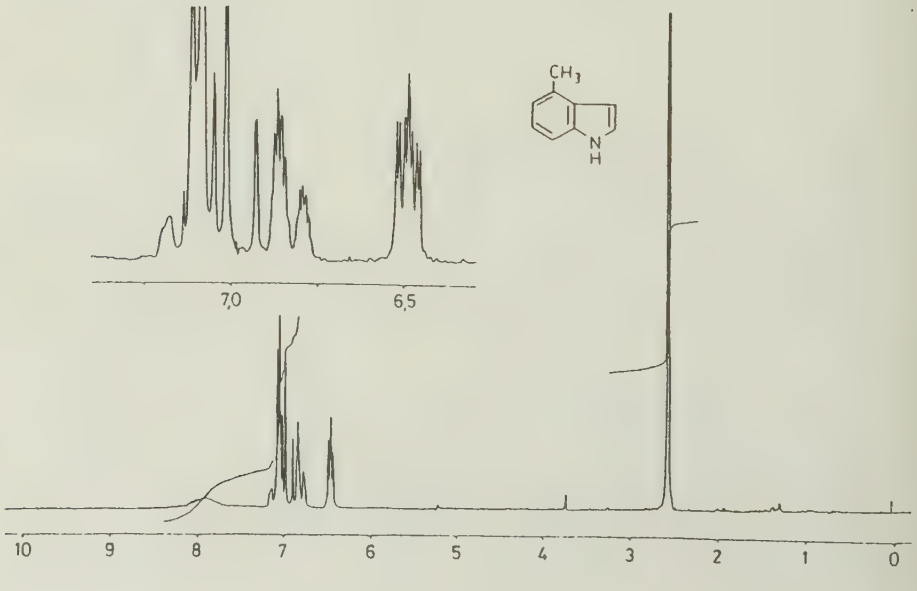
2.3.3.4) 4-Methylindol [58]

Ausbeute: 3,8 g (58 %)

Zähes Öl, Fp. des Pikrats: 188°C (Zers.) Lit.-Fp.: 189°C (Zers.)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): siehe folgende Seite


7,5
7,0
6,5
H3C
N
H
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

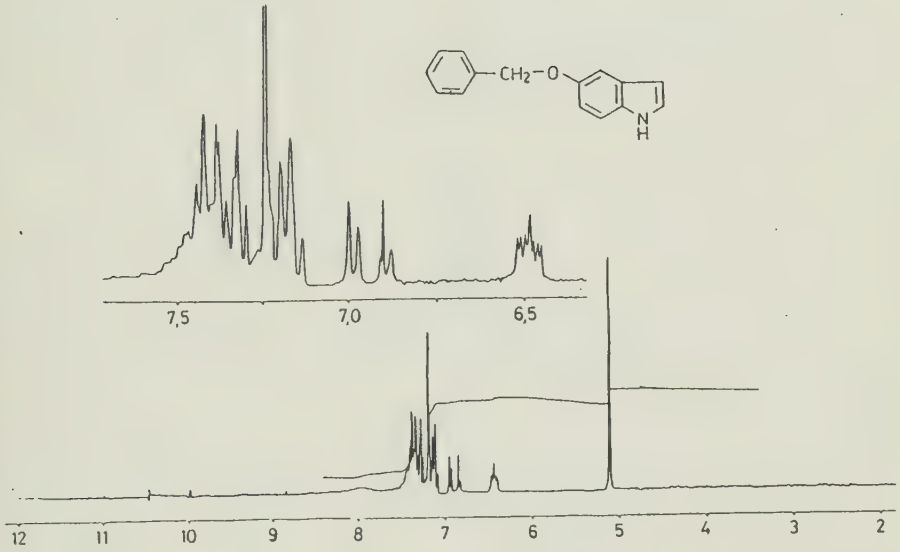

CH3
N
H
7,0
6,5
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

2.3.3.5) 5-Benzyloxyindol [61] (vergleiche 2.2.6)

Ausbeute: 7,1 g (64 %)

Fp.: 105°C Lit.-Fp.: 106°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):



2.3.3.6) 6-Benzyloxyindol [158]

Ausbeute: 7,5 (68 %)

Fp.: 114-115°C Lit.-Fp.: 111-112°C

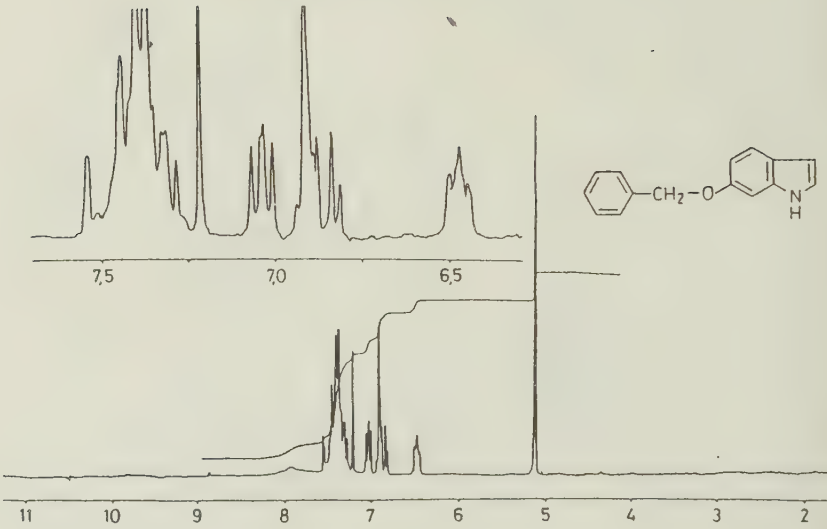
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): siehe folgende Seite

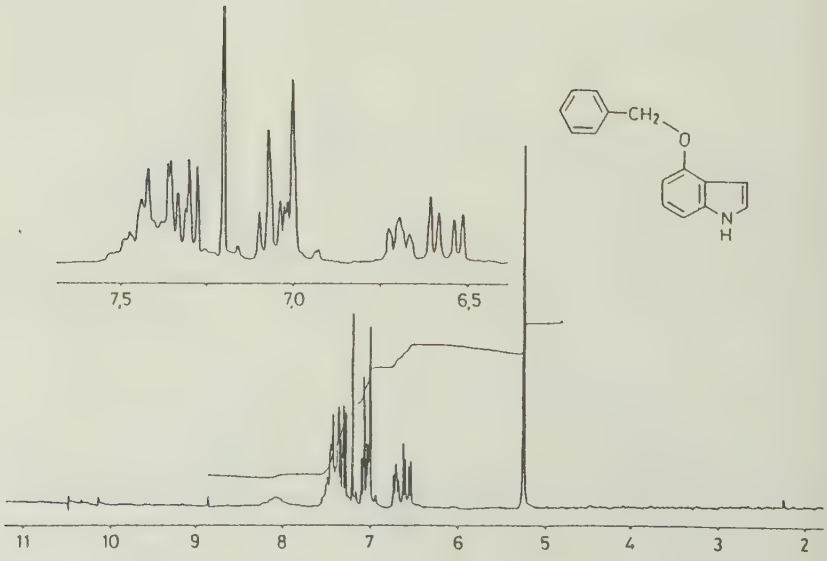
2.3.3.7) 4-Benzyloxyindol [39]

Ausbeute: 3,4 g (31 %)

Fp.: 62-64°C Lit.Fp.: 72-74°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): siehe folgende Seite


7,5
7,0
6,5
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
CH2-O
N
H


7,5
7,0
6,5
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
CH2
O
N
H

2.4) Synthese von 1-Acetylindolin-3-onen nach Sugasawa [2)]

2.4.1) Acetylierung von 2-Amino-α-chloracetophenonen, allgemeine Arbeitsvorschrift

50 mmol des jeweiligen 2-Amino-α-chloracetophenons werden in 150 ml CCl_4 aufgenommen, 19 ml (0,2 mol) Acetanhydrid zugegeben und die Mischung 2 Stunden rückflußgekocht. Beim Abkühlen fällt das gewünschte Produkt aus.

2.4.1.1) 2-Acetylamino-5-methyl-α-chloracetophenon

Ausbeute: 10,5 g (93 %)

Fp.: 184°C aus Toluol

$C_{11}H_{12}ClNO_2$ Ber.: C 58,55 H 5,36 N 6,21 Cl 15,71

(225,7) Gef.: C 58,86 H 5,28 N 6,14 Cl 15,96

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,20 (s, $CO-CH_3$); 2,34 (s, CH_3); 4,76 (s, CH_2);
7,39 (d eines d, J=8,5 Hz, J=2,1 Hz, C4-H);
7,55 (d, J=2,1 Hz, C6-H); 8,63 (d, J=8,5 Hz, C3-H);
11,2 (s, breit, NH).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 20,73 (CH_3); 25,45 ($CO-\underline{C}H_3$); 47,07 (CH_2);
119,28 (C1); 121,21 (C3); 130,31 (C6); 132,02 (C5); 136,85 (C4);
139,34 (C2); 169,28 ($\underline{C}O-CH_3$); 194,66 ($\underline{C}O-CH_2Cl$).

MS: m/e = 227(M^+ + 2, 6); 225(M^+, 16); 185(8); 183(24); 176(58);
134(100); 106(15).

2.4.1.2) 2-Acetylamino-3-methyl-α-chloracetophenon

Ausbeute: 2,65 g (54 %)

Fp.: 142°C aus Toluol

$C_{11}H_{12}ClNO_2$ Ber.: C 58,55 H 5,36 N 6,21 Cl 15,71

(225,7) Gef.: C 58,30 H 5,47 N 6,42 Cl 16,50

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,15 (s, CO-CH_3); 2,25 (s, CH_3); 4,69 (s, CH_2); 7,19 (t, J=7,5 Hz, C5-H); 7,39-7,54 (m, C4-H, C6-H); 8,8 (s, breit, NH).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 18,74 (CH_3); 23,58 (CO-$\underline{C}H_3$); 47,53 (CH_2); 125,70 (C5); 126,04 (C6); 134,35 (C1); 134,75 (C3); 135,60 (C4); 136,11 (C2); 168,88 ($\underline{C}O$-CH_3); 194,66 ($\underline{C}O$-CH_2Cl).

MS: m/e = 227(M^+ + 2, 3); 225(M^+, 7); 185(7); 183(20); 176(79); 176(79); 148(18); 134(100).

2.4.1.3) 2-Acetylamino-4-methyl-α-chloracetophenon

Ausbeute: 10,9 g (97 %)

Fp.: 159°C aus Toluol

$C_{11}H_{12}ClNO_2$ (225,7) Ber.: C 58,55 H 5,36 N 6,21 Cl 15,71

Gef.: C 60,02 H 5,42 N 6,44 Cl 16,12

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,21 (s, CH_3-CO); 2,39 (s, CH_3); 4,72 (s, CH_2); 6,91 (d, breit, J=8,2 Hz, C5-H); 7,67 (d, J=8,2 Hz, C6-H); 8,60 (s, breit, C3-H); 11,95 (s, breit, NH).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 22,15 (CH_3); 25,45 (CO-$\underline{C}H_3$); 46,90 (CH_2); 116,60 (C1); 121,15 (C3); 123,31 (C5); 130,37 (C6); 141,74 (C2); 147,72 (C4); 169,34 ($\underline{C}O$-CH_3); 194,06 ($\underline{C}O$-CH_2Cl).

MS: m/e = 227(M^+ + 2, 5); 225(M^+, 15); 185(4); 183(11); 176(81); 134(100); 106(13); 77(14).

2.4.1.4) 2-Acetylamino-6-methyl-α-chloracetophenon

Ausbeute: 5,7 g (15,5 %)

Fp.: 137°C aus CCl_4

$C_{11}H_{12}ClNO_2$ Ber.: C 58,55 H 5,36 N 6,21 Cl 15,71

(225,7) Gef.: C 58,99 H 5,33 N 5,96 Cl (nicht bestimmt)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,10 (s, CH_3-CO); 2,33 (s, CH_3); 4,44 (s, CH_2);
7,03 (d, breit, J=8,0 Hz, C5-H); 7,31 (t, J=8,0 Hz, C4-H);
7,52 (d, breit, J=8,0 Hz, C3-H); 7,7 (s, breit, NH).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 20,05 (CH_3); 23,93 (CO-$\underline{C}H_3$); 49,11 (CH_2);
122,56 (C3); 127,82 (C5); 131,02 (C4); 131,66 (C1); 134,05 (C6);
135,02 (C2); 169,22 ($\underline{C}O$-CH_3); 199,45 ($\underline{C}O$-CH_2Cl).

MS: m/e = 227(M^+ + 2, 1); 225(M^+, 5); 183(9); 176(93); 148(21);
134(100); 106(18).

2.4.1.5) 2-Acetylamino-5-benzyloxy-α-chloracetophenon

Ausbeute: 15,4 g (97 %)

Gelbe Kristalle, Fp.: 159°C aus Toluol

$C_{17}H_{16}ClNO_3$ Ber.: C 64,26 H 5,08 N 4,41 Cl 11,16

(317,8) Gef.: C 63,96 H 5,11 N 4,29 Cl 11,35

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,20 (s, CH_3); 4,67 (CH_2Cl); 5,08 (CH_2);
7,16-7,35 (m, C4-H, C6-H); 7,38 (s, 5H);
8,66 (d eines d, J=8,8 Hz, J=0,6 Hz, C3-H); 10,97 (s, breit, NH).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25,33 (CH_3); 46,99 (CH_2Cl); 70,75 (CH_2);
116,39 (C6); 120,20 (C1); 122,41 (C4); 122,75 (C3);
127,41 (C2', C6'); 128,27 (C4'); 128,67 (C3', C5'); 135,12 (C2);
136,22 (C1'); 153,31 (C5); 161,02 ($\underline{C}O$-CH_3); 194,00 ($\underline{C}O$-CH_2Cl).

MS: m/e = 319(M^+ + 2, 2); 317(M^+, 5); 200(10); 184(9); 150(7);
122(17); 91(100).

2.4.1.6) 2-Acetylamino-4-benzyloxy-α-chloracetophenon

Ausbeute: 14,3 g (90 %)

Fp.: 171-172°C aus Toluol / Petrolether 110-140

$C_{17}H_{16}ClNO_3$ Ber.: C 64,26 H 5,08 N 4,41 Cl 11,16

(317,8) Gef.: C 64,53 H 5,05 N 3,89 Cl 11,70

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,22 (s, CH_3); 4,66 (s, CH_2Cl); 5,13 (s, CH_2); 6,66 (d eines d, J=9,1 Hz, J=2,4 Hz, C5-H); 7,32-7,45 (m, 5H); 5,70 (d, J=9,1 Hz, C6-H); 8,54 (d, J=2,4 Hz, C3-H); 11,72 (s, breit, NH).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25,68 (CH_3); 46,59 (CH_2Cl); 70,29 (CH_2); 105,08 (C3); 110,48 (C5); 112,47 (C1); 127,64 (C2', C6'); 128,27 (C4'); 128,61 (C3', C5'); 132,42 (C6); 135,71 (C1'); 144,64 (C2); 164,64 (C4); 169,70 ($\underline{C}O-CH_3$); 192,89 ($\underline{C}O-CH_2Cl$).

MS: m/e = 319(M^+ + 2, 3); 317(M^+, 8); 281(3); 268(13); 240(1); 226(1); 91(100); 65(9).

2.4.1.7) 2-Acetylamino-6-benzyloxy-α-chloracetophenon

Ausbeute: 15,2 g (96 %)

Fp.: 94-95°C aus CCl_4

$C_{17}H_{16}ClNO_3$ Ber.: C 64,26 H 5,08 N 4,41 Cl 11,16

(317,8) Gef.: C 64,18 H 5,08 N 4,12 Cl 12,70

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,18 (s, CH_3); 4,64 (s, CH_2Cl); 5,14 (CH_2); 6,75 (d eines d, J=8,4 Hz, J=0,9 Hz, C5-H); 7,39 (s, 5H); 7,43 (t, J=8,4 Hz, C4-H); 8,14 (d eines d, J=8,4 Hz, J=0,9 Hz, C3-H); 10,39 (s, breit, NH).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25,28 (CH_3); 51,42 (CH_2Cl); 71,49 (CH_2); 107,18 (C5); 113,94 (C1); 114,63 (C3); 127,81 (C2', C6'); 128,78 (C4'); 128,83 (C3', C5'); 134,80 (C4); 135,14 (C1'); 140,49 (C2); 158,85 (C6); 168,96 ($\underline{C}O-CH_3$); 196,49 ($\underline{C}O-CH_2Cl$).

MS: m/e = 317(M^+, 1); 283(1); 268(4); 241(2); 126(3); 91(100); 65(9).

2.4.2) Cyclisierungreaktion zu 1-Acetylindolin-3-onen, allgemeine Arbeitsvorschrift

Zu einer Suspension von 0,53 g (22 mmol) NaH in absolutem THF wird unter Kühlung eine Lösung von 20 mmol des jeweiligen 2-Acetylamino-α-chloracetophenons in demselben Lösungsmittel langsam zugetropft. Danach läßt man bis zum vollständigen Umsatz des Ausgangsstoffes (DC-Kontrolle!) bei Raumtemperatur weiterrühren. Zur Aufarbeitung tropft man vorsichtig verdünnte HCl in die Mischung, extrahiert mit Methylenchlorid und gibt das Rohprodukt über eine kurze Kieselgelsäule (Laufmittel: CH_2Cl_2) oder kristallisiert direkt um.

2.4.2.1) 1-Acetyl-5-methylindolin-3-on [159]

Ausbeute: 2,7 g (71,4 %)

Fp.: 158°C aus Isopropanol / H_2O Lit.-Fp.: 156°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,28 (s, CO-CH_3); 2,36 (s, CH_3); 4,25 (CH_2); 7,45 (d, J=8,2 Hz, C6-H); 7,49 (s, C4-H); 8,40 (d, J=8,2 Hz, C7-H).

2.4.2.2) 1-Acetyl-7-methylindolin-3-on

Ausbeute: 1,4 g (37 %)

Fp.: 124°C aus $CHCl_3$ / Hexan

$C_{11}H_{11}NO_2$ (189,2) Ber.: C 69,83 H 5,86 N 7,40
Gef.: C 69,71 H 5,83 N 7,12

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,29 (s, CO-CH_3); 2,34 (CH_3); 4,28 (s, CH_2); 7,08-7,61 (m, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 21,31 (CH_3); 24,23 (CO-$\underline{C}H_3$); 57,43 (C2); 121,13 (C5); 125,39 (C4); 127,43 (C9); 130,43 (C7); 139,59 (C4); 153,31 (C8); 168,31 ($\underline{C}O$-CH_3); 195,95 (C3).

MS: m/e = 189(M^+, 40); 147(100); 119(57); 118(30), 91(24); 65(14).

2.4.2.3) 1-Acetyl-6-methylindolin-3-on

Ausbeute: 2,9 g (77 %)

Fp.: 135°C aus CCl_4

$C_{11}H_{11}NO_2$ Ber.: C 69,83 H 5,86 N 7,40

(189,2) Gef.: C 69,81 H 5,74 N 7,40

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,30 (s, CH_3-CO); 2,45 (s, CH_3); 4,26 (s, CH_2); 7,02 (d, J=8,2 Hz, C5-H); 7,61 (d, J=8,2 Hz, C4-H); 8,37 (s, breit, C7-H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 22,55 (CH_3); 24,15 (CO-$\underline{C}H_3$); 56,29 (C2); 118,47 (C7); 123,05 (C9); 123,24 (C5); 125,36 (C4); 149,08 (C6); 153,94 (C8); 168,16 ($\underline{C}O$-CH_3); 193,97 (C3).

MS: m/e = 189(M^+, 71); 147(100); 119(61); 118(44); 117(28); 91(25), 65(15).

2.4.2.4) 1-Acetyl-4-methylindolin-3-on

Ausbeute: 2,97 g (78,6 %)

Fp.: 133°C aus CCl_4

$C_{11}H_{11}NO_2$ Ber.: C 69,83 H 5,86 N 7,40

(189,2) Gef.: C 69,96 H 5,80 N 7,52

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,29 (s, CO-CH_3); 2,60 (CH_3); 4,23 (CH_2); 6,93 (d, J=7,9 Hz, C5-H); 7,47 (t, J=7,9 Hz, C6-H); 8,61 (d, breit, J=7,9 Hz, C7-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): 18,29 (CH_3); 24,28 ($\underline{C}O$-CH_3); 56,25 (CH_2); 115,82 (C7); 122,65 (C9); 125,92 (C5); 136,56 (C6); 139,34 (C4); 154,20 (C8); 167,98 ($\underline{C}O$-CH_3); 195,43 (C3).

MS: m/e = 189(M^+, 63); 160(3); 147(100); 119(71); 118(31); 91(25); 65(14).

2.4.2.5) 1-Acetyl-5-benzyloxyindolin-3-on [46]

Ausbeute 3,8 g (67 %)

Fp.: 167°C aus Isopropanol Lit.-Fp.: 170°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,28 (s, CH_3); 4,28 (s, C2-H_2); 5,06 (s, CH_2);
7,23-7,45 (m, C4-H, C6-H); 7,37 (s, 5H);
8,48 (d, J=8,8 Hz, C7-H).

2.4.2.6) 1-Acetyl-6-benzyloxyindolin-3-on

Ausbeute: 4,2 g (74 %)

Fp.: 154°C aus Isopropanol

$C_{17}H_{15}NO_3$ Ber.: C 72,59 H 5,37 N 4,98
(281,3) Gef.: C 72,61 H 4,99 N 4,81

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,29 (s, CH_3); 4,25 (s, C2-H_2); 5,16 (s, CH_2);
6,80 (d eines d, J=8,5 Hz, J=2,2 Hz, C5-H); 7,30-7,47 (m, 5H);
7,64 (d, J=8,5 Hz, C4-H); 7,67 (s, breit, C7-H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 24,26 (CH_3); 56,69 (C2); 70,63 (CH_2);
102,72 (C7); 113,81 (C5, C9); 125,19 (C4); 127,69 (C2', C6');
128,34 (C4'); 128,72 (C3', C5'); 134,82 (C8); 135,77 (C1');
166,65 (C6); 168,58 ($\underline{C}O$-CH_3); 192,49 (C3).

MS: m/e = 281(M^+, 13); 239(4); 238(2); 91(100); 65(10).

2.4.2.7) 1-Acetyl-4-benzyloxyindolin-3-on

Ausbeute: 4,4 g (78 %)

Fp.: 207°C aus Butanon

$C_{17}H_{15}NO_3$ Ber.: C 72,59 H 5,37 N 4,98
(281,3) Gef.: C 72,32 H 5,29 N 4,98

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,29 (s, CH_3); 4,25 (s, C2-H_2);
6,62 (d, J=8,6 Hz, C5-H); 7,29-7,46 (m, 5H);
7,48 (t, J=8,6 Hz, C6-H); 8,09 (d, breit, J=8,6 Hz, C7-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): 24,16 (CH_3); 56,39 (C2); 69,47 (CH_2); 107,28 (C5); 109,61 (C7); 113,51 (C9); 127,11 (C2', C6'); 127,80 (C4'); 128,44 (C3', C5'); 136,51 (C1'); 138,56 (C6); 154,54 (C8); 156,36 (C4); 168,62 ($\underline{C}O$-CH_3); 192,46 (C3).

MS: m/e = 281(M^+, 18); 263(2); 239(2); 238(1); 221(5); 148(4); 91(100); 65(10).

2.5) Synthese von 1-Trofluoracetylindolin-3-onen nach Sugasawa [2]

2.5.1) Trifluoracetylierung von 2-Amino-α-chloracetophenonen, allgemeine Arbeitsvorschrift

20 mmol des jeweiligen 2-Amino-α-chloracetophenons wird in 75 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und unter Rühren 4,3 ml (30 mmol) TFAA zugetropft. Nach 30-minütigem Rückflußkochen wird das Lösungsmittel und überschüssiges Reagenz abgedampft und der Rückstand umkristallisiert.

2.5.1.1) 2-Trifluoracetylamino-3-methyl-α-chloracetophenon

Ausbeute: 4,8 g (86 %)

Fp.: 97-98°C aus CCl_4

$C_{11}H_9ClF_3NO_2$ Ber.: C 47,25 H 3,24 N 5,01 Cl 12,68 F 20,38
(279,6) Gef.: C 47,05 H 3,07 N 4,90 Cl 13,17 F 19,59

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,28 (s, CH_3); 46,84 (CH_2); 7,24-7,63 (m, 3H); 10,74 (s, breit, NH).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 18,63 (CH_3); 46,84 (CH_2); 127,20 (C5); 127,35 (C6); 128,61 (C3); 132,64 (C1); 136,78 (c2, C4); 115,74 (q, J=288,3 Hz, CF_3); 155,10 (q, J=37,4 Hz, $\underline{C}O$-CF_3); 194,25 ($\underline{C}O$-CH_2Cl).

MS: m/e = 281(M^+ + 2, 1); 279(M^+, 4); 243(6); 244(5); 230(100); 183(10); 160(8).

2.5.1.2) 2-Trifluoracetylamino-4-methyl-α-chloracetophenon

Ausbeute: 5,1 g (93 %)

Fp.: 159°C aus Toluol

$C_{11}H_9ClF_3NO_2$ Ber.: C 47,25 H 3,24 N 5,01 Cl 12,68 F 20,38

(279,6) Gef.: C 47,31 H 3,28 N 4,85 Cl 12,88 F -----

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,44 (s, CH_3); 4,72 (s, CH_2);

7,09 (d, J=8,1 Hz, C5-H); 7,79 (d, J=8,1 Hz, C6-H);

8,54 (s, C3-H); 12,48 (s, breit, NH).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 22,22 (CH_3); 46,25 (CH_2); 117,69 (C1);

121,79 (C3); 125,60 (C5); 130,94 (C6); 139,09 (C4); 148,35 (C2);

194,87 ($\underline{C}O-CH_2Cl$); 115,53 (q, J=288,7 Hz, CF_3);

155,60 (q, J=37,8 Hz, $\underline{C}O-CF_3$).

MS: m/e = 281(M^+ + 2, 4); 279(M^+, 12); 243(3); 230(100); 210(2);

182(11); 160(14); 146(5).

2.5.2) Cyclisierungsreaktion zu 1-Trifluoracetylindolin-3-onen, allgemeine Arbeitsvorschrift

Zu einer Lösung von 15 mmol des jeweiligen 1-Trifluoracetylindolin-3-ons in 75 ml trockenem Acetonitril gibt man unter Rühren 1,4 g (10 mmol) feingepulvertes Kaliumcarbonat. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur prüft man, ob noch Ausgangsstoff vorhanden ist. Wenn ja, wird noch eine halbe Stunde auf 40°C erhitzt. Danach gibt man Wasser zur Reaktionsmischung, extrahiert mit Ether, trocknet über $MgSO_4$, dampft das Lösungsmittel ab und kristallisiert um.

2.5.2.1) 1-Trifluoracetyl-7-methylindolin-3-on

Ausbeute: 2,3 g (63 %)

Fp.: 62°C aus Hexan / $CHCl_3$

$C_{11}H_8F_3NO_2$ Ber.: C 54,33 H 3,32 N 5,76 F 23,44

(243,2) Gef.: C 54,34 H 3,39 N 5,82 F 22,59

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,34 (s, CH_3); 4,45 (q, J=0,9 Hz, C2-H_2); 7,32-7,70 (m, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 21,07 (CH_3); 55,88 (q, J=3,4 Hz, C2); 121,62 (C5); 127,24 (C4); 127,59 (C9); 130,94 (C7); 134,54 (C8); 139,75 (C6); 193,97 (C3); 115,93 (q, J=286,2 Hz, CF_3); (CO-CF_3, zu schwaches Signal, nicht erkennbar).

MS: m/e = 243(M^+, 100); 215(18); 174(23); 146(99); 118(24); 91(42); 65(21).

2.5.2.2) 1-Trifluoracetyl-6-methylindolin-3-on

Ausbeute: 2,7 g (75 %)

Fp.: 98-99°C aus CCl_4

$C_{11}H_8F_3NO_2$ Ber.: C 54,33 H 3,32 N 5,76 F 23,44

(243,2) Gef.: C 54,32 H 3,33 N 5,57 F 23,14

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,49 (s, CH_3); 4,46 (q, J=0,9 Hz, C2-H_2); 7,17 (d, J=7,9 Hz, C5-H); 7,69 (d, J=7,9 Hz, C4-H); 8,35 (s, C7-H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 22,61 (CH_3); 54,88 (q, J=3,4 Hz, C2); 119,39 (C7); 123,03 (C9); 123,77 (C5); 127,69 (C4); 149,54 (C6); 152,67 (C8); 192,49 (C2); 115,66 (q, J=287,2 Hz, CF_3); 153,88 (q, J=37,7 Hz, (CO-CF_3).

MS: m/e = 243(M^+, 74); 174(5); 146(100); 91(23); 65(17).

3) 2-Trifluoracetylamino-4-methyl-α-(N-(3-methylphenyl)-N-trifluoracetyl)aminoacetophenon

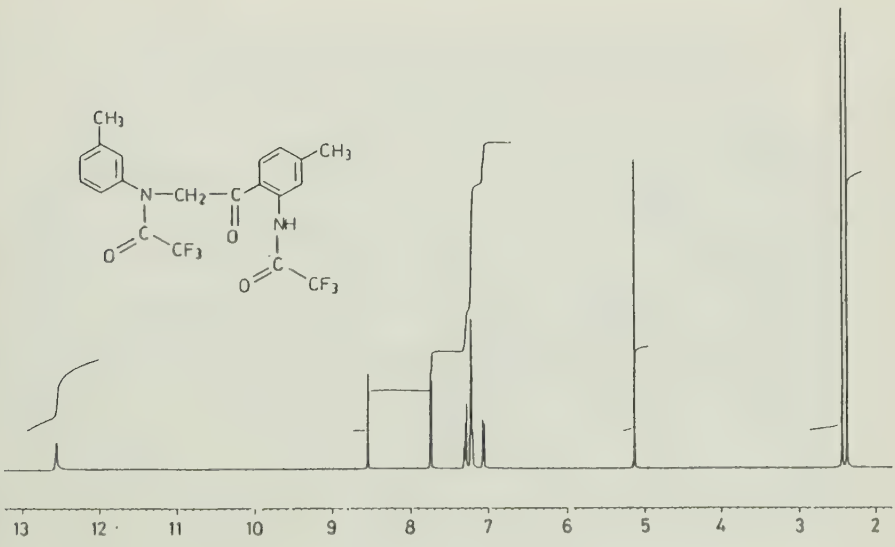
Beim Versuch, die bei der Chloracetylierung von m-Toluidin entstehenden beiden Isomeren durch Trifluoracetylierung des Rohprodukts nebst nachfolgender Säulenchromatographie zu trennen (analog 2.3.1.4), konnte zwar 2-Trifluoracetylamino-4methyl-α-chloracetophenon (siehe 2.5.1.2) erhalten werden, statt des erwarteten 6-Methylisomeren wurde jedoch ein Kondensationsprodukt aus dem 4-Methylisomeren und unumgesetzten trifluoracetyliertem Ausgangsstoff isoliert.

Weiße, biegsame Nadeln, Fp.: 133°C aus Isopropanol / Wasser

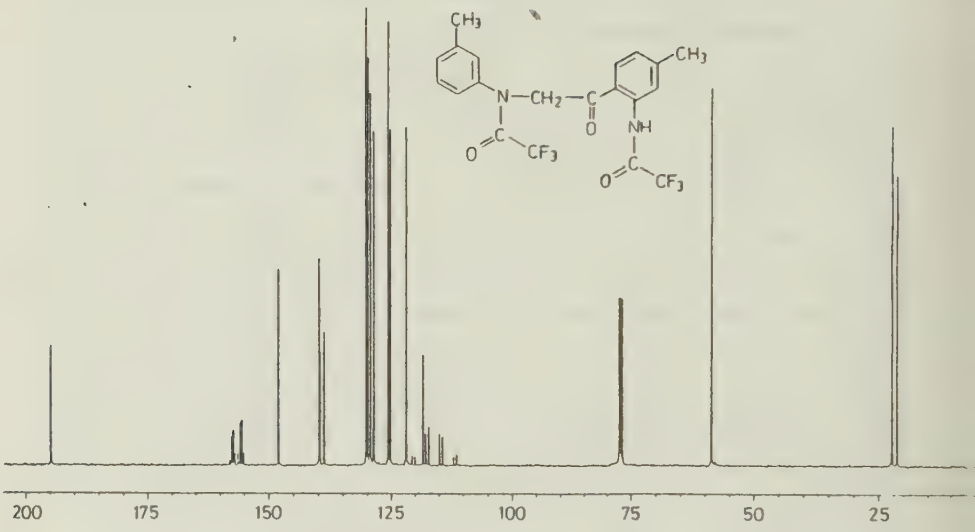
$C_{20}H_{16}F_6N_2O_3$ Ber.: C 53,82 H 3,61 N 6,28 F 25,54

(446,4) Gef.: C 53,69 H 3,53 N 6,05 F -----

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2,36 (s, CH_3'); 2,43 (s, CH_3); 5,13 (s, CH_2); 7,05 (d, J=8,2 Hz, C5-H); 7,19-7,31 (m, arom. Protonen am m-Toluidinsystem, 4H); 7,74 (d, J=8,2 Hz, C6-H); 8,54 (s, C3-H); 12,55 (s, breit, NH).



^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):



MS: m/e = 446(M^+, 2); 407(0,5); 361(0,3); 230(100); 217(19); 182(5); 160(7); 119(12); 91(7).

4) N-Chloracetylierung von substituierten Anilinen, allgemeine Arbeitsvorschrift

Zu einer Lösung von 0,1 mol Anilin und 15,2 ml Triethylamin (0,11 mol) in Methylenchlorid tropft man unter Eiskühlung langsam eine Mischung aus 8,8 ml (0,11 mol) Chloracetylchlorid und der dreifachen Menge Methylenchlorid. Nach Stehenlassen über Nacht wird erst mit Wasser, dann mit $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und umkristallisiert.

4.1) N-Chloracetyl-4-methylanilin [160]

Ausbeute: 16,2 g (89 %)

Fp.: 165°C Lit.Fp.: 168-169°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,31 (s, CH_3); 4,15 (s, CH_2Cl);

7,08-7,46 (m, 4 arom. H); 8,19 (s, breit, NH).

4.2) N-Chloracetyl-4-benzyloxyanilin [161]

Ausbeute: 25 g (91 %)

Fp.: 147°C Lit.-Fp.: 148°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 4,15 (s, CH_2Cl); 5,04 (s, CH_2);

6,85-7,02 (C3-H, C5-H); 7,37 (s, 5H); 7,31-7,51 (m, C2-H, C6-H);

8,14 (s, breit, NH).

5) Synthese von tertiären Tryptaminderivaten nach Speeter und Anthony [44]

5.1) Synthese von N,N-Dialkyl-3-indolylglyoxylamiden, allgemeine Arbeitsvorschrift

Bei 0°C tropft man langsam zu einer Lösung von 0,05 mol Indol in 150 ml absolutem Ether unter Rühren 7,8 ml (0,09 mol) Oxalylchlorid. Das entstehende unlösliche 3-Indolylglyoxylchlorid wird abgenutscht, mit Ether gut gewaschen und wieder in 150 ml absolutem Ether suspendiert. Dann leitet man gasförmiges Dimethylamin ein bzw. tropft flüssige Dialkylamine solange zu, bis eine vollständige Farbaufhellung eingetreten ist. Das Produkt wird abgenutscht, gut mit Wasser gewaschen und umkristallisiert.

5.1.1) N-Methyl-N-ethyl-3-indolylglyoxylamid

Das verwendete Methylethylamin wurde durch Ethylierung von N-Methyl-benzolsulfonamid und hydrolytischer Spaltung dieses Produkts gewonnen [162].

Ausbeute: 8,3 g (72 %)

Fp.: 143-144°C aus Methanol

$C_{13}H_{14}N_2O_2$ Ber.: C 67,81 H 6,13 N 12,17

(230,3) Gef.: C 67,60 H 5,93 N 12,40

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,12 (t, J=7,1 Hz, $\underline{CH_3}$-CH_2); 1,20 (t, J=7,1 Hz, $\underline{CH_3}$-CH_2'); 2,95 (s, CH_3); 3,00 (s, CH_3'); 3,31 (q, J=7,1 Hz, CH_3-$\underline{CH_2}$'); 3,52 (q, J=7,1 Hz, CH_3-$\underline{CH_2}$); 7,08-8,31 (m, 5 arom. H); 10,65 (s, breit, NH).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$); 11,88 ($\underline{CH_3}$-CH_2); 13,51 ($\underline{CH_3}$-CH_2'); 31,43 (CH_3'); 34,79 (CH_3); 41,66 (CH_3-$\underline{CH_2}$); 44,96 (CH_3-$\underline{CH_2}$'); 112,22; 114,03 (quartär); 121,69, 123,07; 124,07; 125,11 (quartär); 135,69; 136,81 (quartär): 8 arom. C-Atome; 167,73 (CO-$\underline{CO}$-N); 168,26 (CO-$\underline{CO}$-N'); 186,07 ($\underline{CO}$-CO-N); 186,18 ($\underline{CO}$-CO-N').

MS: m/e = 230(M^+, 9); 202(3); 144(100); 116(13); 89(11).

5.1.2) N,N-Diethyl-3-indolylglyoxylamid [163]

Ausbeute: 10,5 g (86 %)

Fp.: 172°C Lit.-Fp.: 170-171°C

^{1}H-NMR (Aceton-d_6): 1,14 (t, J=7,3 Hz, CH_3); 1,22 (t, J=7,3 Hz, CH_3'); 3,43 (q, J=7,3 Hz, CH_2); 3,51 (q, J=7,3 Hz, CH_2'); 7,20-8,32 (m, 4 arom. H); 8,05 (s, C2-H); ca. 11 (s, sehr breit, NH).

5.1.3) 5,N,N-Trimethyl-3-indolylglyoxylamid [164]

Ausbeute: 9,1 g (79 %)

Fp.: 182°C Lit.-Fp.: 184-185°C

^{1}H-NMR (Aceton-d_6): 2,44 (s, CH_3); 2,96 (s, N-CH_3);
3,00 (s, N-CH_3'); 7,10 (d eines d; J=8,3 Hz, J=1,4 Hz, C5-H);
7,42 (d, J=8,3 Hz, C7-H); 8,00 (d eines d, J=1,4 Hz, J=0,7 Hz,
C4-H); 11,8 (s, sehr breit, NH).

5.1.4) N,N-Dimethyl-3-(5-fluorindolyl)glyoxylamid [69]

Ausbeute: 9,7 g (83 %)

Fp.: 201°C Lit.-Fp.: 201-202°C

^{1}H-NMR (Aceton-d_6): 3,01 (s, CH_3); 3,03 (s, CH_3');
6,95-7,98 (m, 3 arom. H); 8,13 (s, C2-H);
ca 11, (s, sehr breit, NH).

5.1.5) 5-Fluor-3-(2-pyrrolidinodioxethyl)indol

Ausbeute: 10,0 g (76 %)

Fp.: 252°C aus Isopropanol

^{1}H-NMR (Aceton-d_6): 1,84-1,99 (m, C3'-H_2, C4'-H_2,);
3,41-3,62 (m, C2'-H_2, C5'-H_2); 6,95-7,98 (m, 3 arom. H);
8,28 (s, C2-H); ca. 11,5 (s, sehr breit, NH).

5.1.6) N,N-Diethyl-3-(5-benzyloxyindolyl)glyoxylamid [165]

Ausbeute: 11,9 g (68 %)

Fp.: 187°C Lit.-Fp.: 192°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,15 (t, J=7,1 Hz, CH_3);
1,22 (t, 7,1 Hz, CH_3'); 3,35 (q, J=7,1 Hz, CH_2);
3,50 (q, J=7,1 Hz, CH_2'); 5,16 (s, CH_2-O);
6,99 (d eines d, J=8,8 Hz, J=2,4 Hz, C6-H); 7,29-7,60 (m,
5H + C7-H); 7,88 (d, J=2,4 Hz, C4-H); 7,98 (s, C2-H);
11,14 (s, breit, NH).

5.1.7) 5-Benzyloxy-3-(2-pyrrolidinodioxethyl)indol [165]

Ausbeute: 15,1 g (87 %)

Fp.: 192°C Lit.-Fp.: 196-197°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,83-1,99 (m, C3'-H_2, C4'-H_2);

3,45-3,60 (m, C2'-H_2, C5'-H_2); 5,16 (s, CH_2-O);

6,97 (d eines d, J=8,8 Hz, J=2,3 Hz, C6-H);

7,29-7,58 (m, 5H + C7-H); 7,92 (d, J=2,3 Hz, C4-H);

8,14 (s, C2-H); 11,14 (s, breit, NH).

5.2) Reduktion der Glyoxylamide mit $LiAlH_4$ zu Tryptaminen, allgemeine Arbeitsvorschrift

Zu einer Suspension von 3,8 g (0,1 mol) $LiAlH_4$ in trockenem, siedendem THF tropft man 25 mmol des jeweiligen Glyoxylamids in dem selben Lösungsmittel zu (bei zu schlechter Löslichkeit des Amids extrahiert man dieses mittels eines Thiele-Pape-Extraktors in die Suspension). Man läßt drei Stunden rückflußkochen und zersetzt nach dem Abkühlen überschüssiges $LiAlH_4$ und den Reaktionskomplex durch vorsichtige (!) Zugabe von Wasser. Die ausfallenden Li-Al-Hydroxide werden abgenutscht, gut mit Ether ausgewaschen, das Filtrat über $MgSO_4$ getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und das zurückbleibende öl durch Aufnahme in $CHCl_3$ / Hexan und Rückflußkochen mit Aktivkohle entfärbt. Kristallisation der Basen trat meist erst nach längerem Stehen im Kühlschrank ein. Es empfiehlt sich völliger Ausschluß von Wasser bei allen Umkristallisationsversuchen.

5.2.1) N-Methyl-N-ethyltryptamin [70]

Ausbeute: 3,4 g (68 %)

Zähes, hellgelbes Öl, konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden!

Fp. des Pikrats: 156°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, freie Base): 1,11 (t, J=7,3 Hz, $\underline{CH_3}$-CH_2); 2,36 (s, CH_3); 2,54 (q, J=7,3 Hz, CH_3-$\underline{CH_2}$); 2,64-3,08 (m, 4H der Seitenkette); 6,98-7,66 (m, 5 arom. H); 8,18 (s, breit, NH).

^{1}H-NMR (Aceton-d_6, Pikrat): 1,43 (t, J=7,3 Hz, $\underline{CH_3}$-CH_2); 3,14 (s, CH_3); 3,23-3,73 (m, CH_3-$\underline{CH_2}$ + 4H der Seitenkette); 6,99-7,63 (m, 5 arom. H); 8,69 (s, 2H, Pikrat); 10,1 (s, breit, NH).

5.2.2) N,N-Diethyltryptamin [163].

Ausbeute: 4,7 g (87 %)

Fp.: 84°C Lit.-Fp.: 85-88°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,09 (t, J=7,0 Hz, CH_3); 2,66 (q, J=7,0 Hz, CH_2); 2,76-2,90 (m, 4H der Seitenkette); 6,98-7,66 (m, 5 arom. H); 8,05 (s, breit NH).

5.2.3) N,N,5-Trimethyltryptamin [164]

Ausbeute: 3,6 g (77 %)

Fp.: 95°C Lit.-Fp.: 99-100°C

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2,34 (s, CH_3-N); 2,46 (s, CH_3); 2,61-2,65 (m, $\underline{CH_2}$-CH_2-N); 2,90-2,94 (m, CH_2-$\underline{CH_2}$-N); 6,94 (s, C2-H); 7,00 (d, J=8,3 Hz, C6-H); 7,21 (d, J=8,3 Hz, C7-H); 7,38 (s, C4-H); 8,09 (s, breit, NH).

5.2.4) N,N-Dimethyl-5-fluortryptamin [69)]

Ausbeute: 3,3 g (64 %)

Kp.: 125-128°C / 0,02 Torr

Fp.: 82-83°C aus Hexan / $CHCl_3$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,33 (s, CH_3); 2,50-2,99 (m, 4H der Seitenkette); 6,77-7,28 (m, 4 arom. H); 8,39 (s, breit, NH).

5.2.5) 5-Fluor-3-(2-pyrrolidinoethyl)indol

Ausbeute: 4,5 g (77 %)

Fp.: 113°C aus Methanol / Wasser

$C_{14}H_{17}FN_2$ (232,3) Ber.: C 72,39 H 7,38 N 12,06 F 8,18

Gef.: C 72,43 H 7,60 N 12,19 F 6,75

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,81-2,04 (m, C3'-H_2, C4'-H_2); 2,61-2,83 (m, C2'-H_2, C5'-H_2); 2,72-3,03 (m, 4H der Seitenkette); 6,75-7,30 (m, 4 arom. H); 8,18 (s, breit, NH).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 23,45 (C3', C4'); 24,93 (Cβ); 54,11 (C2', C5'); 56,98 (Cα); 103,5 (d, J=23,2 Hz, C4); 109,97 (d, J=26,3 Hz, C6); 111,60 (d, J=9,9 Hz, C7); 114,37 (d, J=4,4 Hz, C3); 123,49 (C2); 127,69 (d, J=9,8 Hz, C9); 132,82 (C8); 157,51 (d, J=233,9 Hz, C5).

MS: m/e = 232(M^+, 2); 229(1); 162(1); 161(1); 148(3); 133(2); 101(1); 84(100); 55(6).

5.2.6) N,N-Diethyl-5-benzyloxytryptamin X HOOC-COOH [165)]

Ausbeute: 6,3 g (61 %)

Fp.: 159°C Lit.-Fp.: 162°C

^{1}H-NMR (CD_3OD): 1,29 (t, J=7,3 Hz, CH_3); 3,26 (q, J=7,3 Hz, CH_2); 5,12 (s, CH_2-O); 6,95-7,44 (m, 9 arom. H).

5.2.7) 5-Benzyloxy-3-(2-pyrrolidinoethyl)indol X HCl [165]

Ausbeute: 6,4 g (72 %)

Fp.: 193°C Lit.-Fp.: 198°C

^{1}H-NMR (CD_3OD): 1,97-2,23 (m, C3'-H_2, C4'-H_2);

3,08-3,53 (m, C2'-H_2, C5'-H_2); 5,12 (s, CH_2-O);

6,82-7,48 (m, 9 arom. H).

5.3) Katalytische Debenzylierung, allgemeine Arbeitsvorschrift

Man löst 15 mmol des Benzyloxytryptaminsalzes in 200 ml absolutem Ethanol, gibt 300 mg Palladium auf Aktivkohle (5 %) dazu und rührt die Mischung 5 Stunden lang bei einem Wasserstoffdruck von 5 bar. Nach Filtration und Abdampfen des Lösungsmittels fügt man 100 ml auf pH 10,8 gefuffertes Wasser hinzu und extrahiert mit Essigester. Nach Trocknung über $MgSO_4$ und erneutem Abdampfen des Lösungsmittels kristallisiert man um.

5.3.1) N,N-Diethylserotonin [165]

Ausbeute: 3,2 g (93 %)

Fp.: 148°C Lit.-Fp.: 150-151°C

^{1}H-NMR (Aceton-d_6): 1,03 (t, J=7,2 Hz, CH_3);

2,59 (q, J=7,2 Hz, CH_2); 2,67-2,82 (m, 4H der Seitenkette);

6,67 (d eines d, J=8,5 Hz, J=2,3 Hz, C6-H);

6,95 (d, J=2,3 Hz, C4-H); 7,07 (s, C2-H);

7,17 (d, J=8,5 Hz, C7-H); 9,5 (s, breit, NH).

5.3.2) 5-Hydroxy-3-(2-pyrrolidinoethyl)indol [165]

Ausbeute: 3,0 g (88 %)

Fp.: 203°C Lit.-Fp.: 204-206°C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,60-1,90 (m, C3'-H_2, C4'-H_2);
2,48-2,67 (m, C2'-H_2, C5'-H_2); 2,67-2,82 (m, 4H der Seitenkette);
6,54 (d eines d, J=8,7 Hz, J=2,2 Hz, C6-H);
6,77 (d, J=2,2 Hz, C4-H); 7,00 (s, C2-H);
7,09 (d, J=8,7 Hz, C7-H); 8,42 (s, breit, NH);
11,46 (s, breit, OH).

6) Synthese von α-Methyltryptamin [71]

6.1) 3-2'-Nitropropenylindol [71]

14,5 g (0,1 mol) Indol-3-aldehyd wird in 90 ml Nitroethan, dem 1 g Benzylamin zugesetzt wurde, gelöst und eine Stunde unter Rückfluß gekocht. Das orangerote Produkt fällt beim Abkühlen aus und wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 13 g (64 %)

Fp.: 192°C Lit.-Fp.: 193-195°C

^{1}H-NMR (Aceton-d_6): 2,52 (s, CH_3); 7,14-7,94 (m, 5 arom. H);
8,49 (s, CβH); 11,13 (s, breit, NH).

6.2) α-Methyltryptamin [71]

10,2 g (0,05 mol) 3-2'-Nitropropenylindol werden in absolutem THF aufgenommen und zu einer Suspension von 6,0 g (0,15 mol) $LiAlH_4$ in 200 ml absolutem THF zugetropft. Nach 15-stündigem Rückflußkochen wird überschüssiges $LiAlH_4$ durch vorsichtige Zugabe von Wasser zersetzt, die ausfallenden Salze abgenutscht, gut mit Ether nachgewaschen, das Filtrat über $MgSO_4$ getrocknet, der Rückstand nach Behandlung mit Aktivkohle aus Hexan / Chloroform umkristallisiert.

Ausbeute: 4,6 g (53 %)

Fp.: 97-98°C Lit.-Fp.: 97-98°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,16 (d, J=6,2 Hz, CH_3); 1,38 (s, breit, NH_2); 2,50-3,40 (m, 3H der Seitenkette); 7,01-7,66 (m, 5 arom. H); 8,19 (s, breit, NH).

7) Synthese des Tryptamingerüsts aus nicht indolischen Vorläufern nach Fischer

7.1) N-(3-Brompropyl)phthalimid [166]

222 g (1,5 mol) Phthalsäureanhydrid wird mit 102,5 g (1,5 mol) 3-Aminopropanol kondensiert und das entstehende Zwischenprodukt mit PBr_3 bromiert.

Ausbeute: 293 g (73 %)

Fp.: 73°C Lit.-Fp.: 72,5-74°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,27 (quin, J=6,9 Hz, CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2); 3,42 (t, J=6,9 Hz, CH_2Br); 3,84 (t, J=6,9 Hz, CH_2-N); 7,67-7,92 (m, 4 arom. H).

7.2) Ethyl-5-phthalimido-2-acetyl-valeriat [167]

143 g (1,1 mol) Acetessigester, gelöst in 300 ml absolutem Ethanol, werden durch Zugabe von Natriumethanolat in das Natriumsalz überführt und durch Zugabe von 268 g (1 mol) N-(3-Brompropyl)-phthalimid alkyliert.

Ausbeute: 282 g (89 %)

Fp.: 64°C Lit.-Fp.: 64°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,26 (t, J=7,4 Hz, $\underline{CH_3}$-CH_2-O); 1,43,2,10 (m, C3-H_2, C4-H_2); 2,20 (s, CO-CH_3); 3,50 (t, J=6,9 Hz, C2-H); 3,71 (t, J=6,3 Hz, C5-H_2); 4,19 (q, J=6,9 Hz, CH_3-$\underline{CH_2}$-O); 7,64-7,95 (m, 4 arom. H).

7.3) Cyclisierung von Phenylhydrazonen [51,72] zu Indolderivaten nach Fischer, allgemeine Arbeitsvorschrift

0,5 Mol des jeweiligen Anilin werden bei 5°C diazotiert und zu einer auf pH 5 gepufferten ethanolisch / wässrigen Lösung von 158,5 g (0,5 mol) Ethyl-5-phthalimido-2-acetylvalerat gegeben. Man läßt unter Rühren langsam auf Raumtemperatur erwärmen, extrahiert das rote, ölige Phenylhydrazon mit Toluol, trocknet über $MgSO_4$, entfernt das Lösungsmittel und nimmt in 500 ml absolutem Ethanol auf. In die heiße Lösung wird bis zur Sättigung HCl-Gas eingeleitet, noch zwei Stunden rückflußgekocht, und das beim Abkühlen ausfallende Produkt abgenutscht, gut gewaschen und aus Butanon umkristallisiert.

7.3.1) Ethyl-5-methyl-3-(2-phthalimidoethyl)indol-2-carboxylat [72]

Ausbeute: 107 g (57 %)

Fp.: 220°C Lit.-Fp.: 223-224°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,42 (t, J=7,0 Hz, $\underline{CH_3}$-CH_2); 2,31 (s, CH_3); 3,35-3,50 (m, -$\underline{CH_2}$-CH_2-N); 3,90-4,07 (m, -CH_2-$\underline{CH_2}$-N); 4,39 (q, J=7,0 Hz, $\underline{CH_2}$-CH_3); 7,04 (d eines d, J=8,2 Hz, J=1,5 Hz, C6-H); 7,22 (d, J=8,2 Hz, C7-H); 7,42 (s, breit, C4-H); 7,59-7,83 (m, 4 arom. H); 8,71 (s, breit, NH).

7.3.2) Ethyl-5-fluor-3-(2-phthalimidoethyl)indol-2-carboxylat

Ausbeute: 99 g (52 %)

Fp.: 244°C

$C_{21}H_{17}FN_2O_4$	Ber.:	C 66,31	H 4,51	N 7,36	F 5,00
(380,4)	Gef.:	C 67,04	H 4,81	N 7,44	F 3,86

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,26 (t, J=7,0 Hz, CH_3); 3,25-3,99 (m, -$\underline{CH_2}$-CH_2-N); 3,76-3,90 (m, -CH_2-$\underline{CH_2}$-N); 4,18 (q, J=7,0 Hz, CH_2); 6,95-7,45 (m, 3H, Indolsystem); 7,78 (s, 4 arom. H); 12,00 (s, breit, NH).

MS: m/e = 380(M^+, 26); 307(8); 233(100); 220(64); 187(47); 174(77); 160(19); 146(29).

7.4) Esterspaltung und Decarboxylierung der Indol-2-carbonsäure-derivate, allgemeine Arbeitsvorschrift

0,25 Mol der jeweiligen Indol-2-carbonsäurederivate werden in 500 ml Ethanol suspendiert und durch zweistündiges Rückflußkochen mit 142 g (2,5 mol) KOH in 1,2 l Wasser verseift. Die entstehende 3-(2-o-carboxylbenzamidoethyl)indol-2-carbonsäure wird durch Ansäuern ausgefällt, gut mit Wasser gewaschen und nach gründlichem Trocknen ohne weitere Reinigung bei etwa 280°C im Stickstoffstrom zuerst dehydratisiert und anschließend decarboxyliert. Die Dauer der Reaktion ist etwa eine Stunde. Das Rohprodukt wird in Butanon aufgenommen, mit Aktivkohle rückflußgekocht, filtriert, das Lösungsmittel abgedampft und aus Ethanol umkristallisiert.

7.4.1) 5-Methyl-3-(2-phthalimidoethyl)indol [72]

Ausbeute: 47 g (62 %)

Fp.: 160°C Lit.-Fp.: 163-164°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,41 (s, CH_3); 3,02-3,19 (m, -$\underline{CH_2}$-CH_2-N); 3,90-4,07 (m, -CH_2-$\underline{CH_2}$-N); x,yx (s, C2-H); 7,04 (d eines d, J=8,5 Hz, J=1,5 Hz, C6-H); 7,21 (d, J=8,5 Hz, C7-H); 7,45 (s, breit, C4-H); 7,57-7,87 (m, 4 arom. H); 7,96 (s, breit, NH).

7.4.2) 5-Fluor-3-(2-phthalimidoethyl)indol

Ausbeute: 52 g (68 %)

Fp.: 202°C

$C_{18}H_{13}FN_2O_2$ Ber.: C 70,12 H 4,25 N 9,09 F 6,16

(308,3) Gef.: C 69,87 H 4,20 N 8,89 F 5,78

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 3,00-3,16 (m, $-\underline{CH_2}-CH_2-N$); 3,88-4,05 (m, $-CH_2-\underline{CH_2}-N$); 6,81-7,40 (m, 4 arom H, Indolsystem); 7,62-7,87 (m, 4 arom. H); 7,96 (s, breit, NH).

7.5) Abspaltung der Phthalimidoschutzgruppe durch Hydrazinolyse, allgemeine Arbeitsvorschrift

0,15 mol des jeweiligen Phthalimidoethylindols und 30 ml 80 %-iges Hydrazinhydrat werden 2,5 Stunden in 500 ml Ethanol rückflußgekocht. Das nach dem Abkühlen ausfallende Phthalhydrazid wird abgenutscht und gut mit Ether gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden abgedampft, in Ether aufgenommen, gut mit 1 N NaOH gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und nach Behandeln mit Aktivkohle aus Toluol / Petrolether umkristallisiert.

7.5.1) 5-Methyltryptamin [168]

Ausbeute: 24 g (93 %)

Fp.: 97°C Lit.-Fp.:

^{1}H-NMR (400 Mhz, $CDCl_3$): 1,49 (s, breit, NH_2); 2,47 (s, CH_3); 2,87 (t eines t, J=6,6 Hz, J=0,8 Hz, CH_2-N); 3,02 (t eines d, J=6,6 Hz, J=0,8 Hz, $\underline{CH_2}-CH_2-N$); 6,97 (m, C2-H); 7,01 (d eines d, J=8,3 Hz, J=1,6 Hz, C6-H); 7,23 (d, J=8,3 Hz, C7-H); 7,38 (d eines q, J=1,6 Hz, J=0,8 Hz, C4-H); 8,17 (s, breit, NH).

7.5.2) 5-Fluortryptamin [169]

Ausbeute: 23,2 g (86,8 %)

Fp.: 79-80°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,56 (s, NH_2); 2,27 (s, 4H der Seitenkette); 5,9 (s, breit, NH); 6,79-7,30 (m, 4 arom. H).

7.6) wN-Monomethylierung von primären Tryptaminen [75], allgemeine Arbeitsvorschrift

Eine Lösung von 0,05 mol des primären Tryptamins in 500 ml Chloroform wird mit 12,5 g (0,33 mol) NaOH in 500 ml eiskaltem Wasser überschichtet. Unter Rühren tropft man 10,8 g (0,1 mol) Chlorameisensäureethylester hinzu und läßt eine halbe Stunde reagieren. Dann säuert man mit 6 N HCl an, wartet eine halbe Stunde bei 25°C, trennt die organische Phase ab, wäscht mit H_2O, trocknet über $MgSO_4$ und dampft das Lösungsmittel ab. Das ölige Urethan wird ohne weitere Reinigung in absolutem THF gelöst und zu einer siedenden Suspension von 14,7 g (0,375 mol) $LiAlH_4$ im gleichen Lösungsmittel zugetropft. Nach 24-stündigem Rückflußkochen hydrolysiert man vorsichtig mit Wasser, nutscht die ausfallenden Salze ab, wäscht gut mit Ether, trocknet das Filtrat über $MgSO_4$ und dampft das Lösungsmittel ab. Nach Behandeln mit Aktivkohle wird aus Hexan / $CHCl_3$ umkristallisiert.

7.6.1) 5,wN-Dimethyltryptamin

Ausbeute: 6,7 g (71 %)

Fp.: 104-105°C

$C_{12}H_{16}N_2$	Ber.:	C 76,56	H 8,57	N 14,88
(188,3)	Gef.:	C 76,64	H 8,65	N 14,86

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,15 (s, breit, NH-CH_3); 2,43 (s, N-CH_3); 2,46 (s, CH_3); 2,88-2,97 (m, 4H der Seitenkette); 6,97 (d, J=2,3 Hz, C2-H); 7,01 (d eines d, J=8,3 Hz, J=1,6 Hz, C6-H); 7,23 (d, J=8,3 Hz, C7-H); 7,40 (d eines q, J=1,6 Hz, J=0,8 Hz, C4-H); 8,19 (s, breit, NH).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 21,43 (CH_3); 25,58 (Cβ); 36,25 (CH_3-N); 52,04 (Cα); 110,79 (C7); 113,39 (C3); 118,47 (C4); 122,12 (C6); 123,53 (C2); 127,70 (C9); 128,40 (C5); 134,78 (C8).

MS.: m/e = 188(M^+, 7); 186(2); 145(100); 144(69); 143(10); 115(8).

7.6.2) wN-Methyl-5-fluortryptamin

Ausbeute: 6,9 g (77,7 %)

Fp.: 78-81°C

$C_{11}H_{13}FN_2$ (192,2) Ber.: C 68,73 H 6,82 N 14,57 F 9,88
Gef.: C 68,72 H 6,74 N 14,45 F 8,27

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,31 (s, breit, NH-CH_3); 2,45 (s, CH_3); 2,91 (s, 4H der Seitenkette); 6,79-7,30 (m, 4 arom. H); 8,82 (s, breit, NH).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 25,38 (Cβ); 36,01 (CH_3); 51,71 (Cα); 103,43 (d, J=23,2 Hz, C4); 109,97 (d, J=26,3 Hz, C6); 111,73 (d, J=9,8 Hz, C7); 113,44 (d, J=4,7 Hz, C3); 123,98 (C2); 127,63 (d, J=9,7 Hz, C9); 132,98 (C8); 157,47 (d, J=233,9 Hz, C5).

MS: m/e = 192(M^+, 9); 190(3); 161(6); 149(100); 148(57); 133(5); 128(4); 120(4); 101(13).

8) Darstellung von trifluoracetylierten primären und sekundären Tryptaminderivaten, allgemeine Arbeitsvorschrift

Man löst 10 mmol des jeweiligen Tryptamins in trockenem Benzol, fügt 7 ml (50 mmol) TFAA hinzu und kocht 2 Stunden unter Rückfluß. Danach dampft man Lösungsmittel und überschüssiges Reagenz ab und kristallisiert um.

8.1) wN,1-Bistrifluoracetyl-5-methyltryptamin

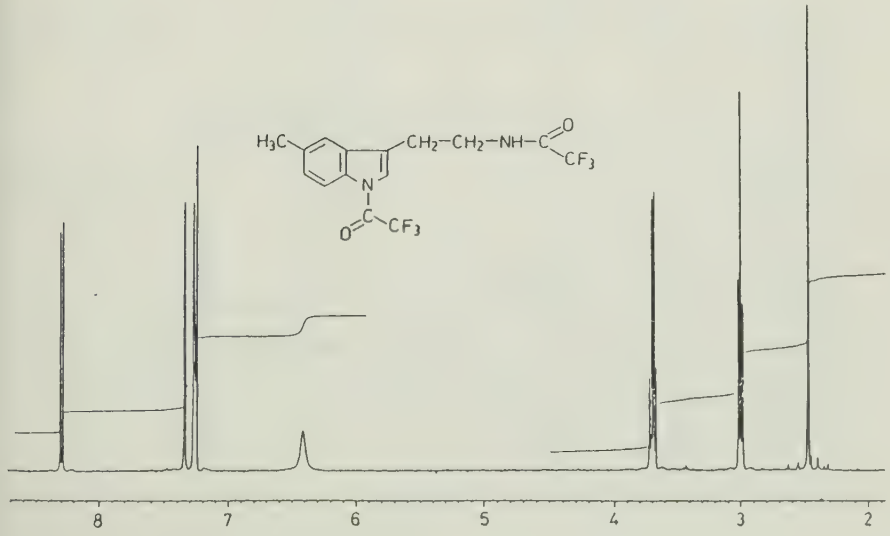
Ausbeute: 2,5 g (67 %)

Fp.: 162°C aus Toluol

$C_{15}H_{12}F_6N_2O_2$ Ber.: C 49,19 H 3,30 N 7,65 F 31,12

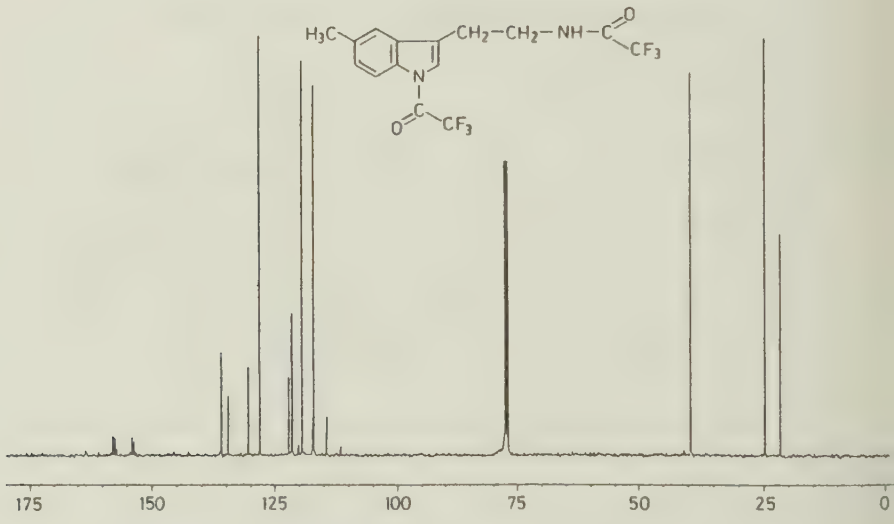
(366,3) Gef.: C 49,44 H 3,48 N 7,37 F 27,20

^{1}H-NMR (400 Mhz, $CDCl_3$): 2,46 (t, J=0,8 Hz, CH_3); 2,99 (t eines d, J=7,0 Hz, J=1,1 Hz, Cβ-H_2); 3,69 (q, J=7,0 Hz, Cα-H_2); 6,41 (s, breit, NH); 7,24-7,28 (m, C2-H, C6-H); 7,34 (quin, J=0,8 Hz, C4-H); 8,29 (d, J=8,4 Hz, C7-H).



^{13}C-NMR (100 MHz, CDCl$_3$): 21,43 (CH_3); 24,50(Cβ); 39,25(Cα); 116,87 (C7); 119,14 (C4); 121,20 (q, J=4,2 Hz, C2); 121,92 (C3); 127,91 (C6); 130,24 (C9); 134,41 (C5); 135,76 (C8); 115,56 (q, J=287,9 Hz, CF_3); 115,72 (q, J=287,6 Hz, CF_3); 153,57 (q, J=39,3 Hz, C=O(N1)); 157,39 (q, J=37,4 Hz, C=O(Nw)).

MS: m/e = 366(M$^+$, 26); 253(100); 240(79); 170(17); 156(13); 143(37); 142(22); 115(11); 69(9).



8.2) wN,1-Bistrifluoracetyl-wN,5-dimethyltryptamin

Ausbeute: 3,0 g (78 %)

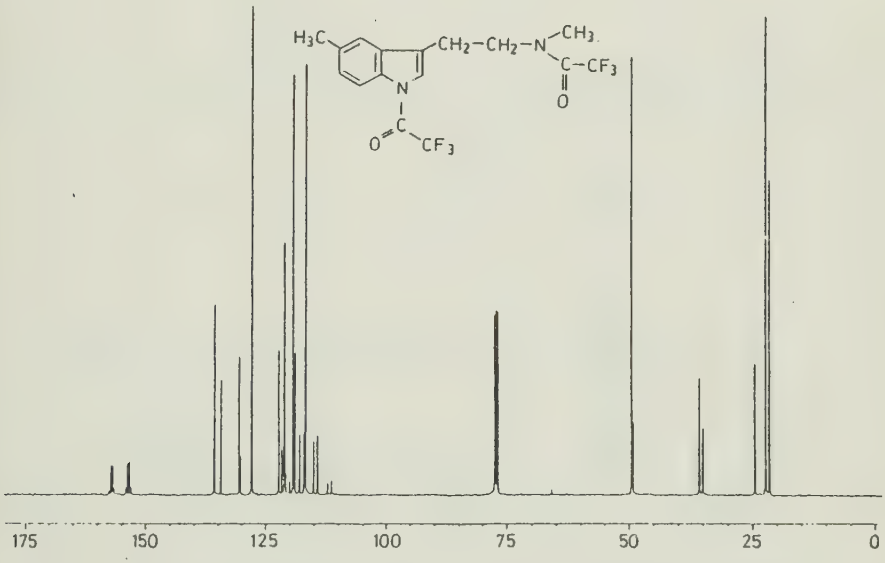
Fp.: 130,5°C aus CCl_4

$C_{16}H_{14}F_6N_2O_2$ Ber.: C 50,53 H 3,71 N 7,37 F 29,97

(380,3) Gef.: C 50,54 H 4,08 N 7,21 F 27,40

^{1}H-NMR(CDCl$_3$): 2,47 (CH_3); 2,91-3,11 (m, Cβ-H_2, N-CH_3); 3,62-3,81 (m, Cα-H_2); 7,20-7,41 (m, C2-H, C4-H, C6-H); 8,28 (d, J=8,5 Hz, C7-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 21,38 (CH_3); 22,16 (Cβ); 24,34 (Cβ'); 34,85 (N-CH_3'); 35,57 (q, J=3,9 Hz, N-CH_3); 49,05 (q, J=2,5 Hz, Cα'); 49,35 (Cα); 116,65 (C7); 116,76 (C7'); 118,87 (C4'); 119,22 (C4); 120,99 (q, J=4,2 Hz, C2, C2'); 121,53 (C3'); 122,17 (C3); 127,71 (C6); 127,84 (C6'); 130,13 (C9'); 130,42 (C9); 134,29 (C5, C5'); 135,65 (C8); 135,70 (C8'); 115,58 (q, J=287,8 Hz, CF_3(N1)); 116,37 (q, J=287,7 Hz, CF_3(Nw)); 116,55 (q, J=287,2 Hz, CF_3'(Nw)); 153,48 (q, J=39,3 Hz, C=O(N1)); 156,76 (q, J=36,0 Hz, C=O'(Nw); 156,99 (q, J=36,2 Hz, C=O(Nw).



MS: m/e = 380(M^+, 14); 253(100); 240(53); 170(7); 156(7); 143(21); 140(18); 69(7).

8.3) wN,1-Bistrifluoracetyl-5-fluortryptamin

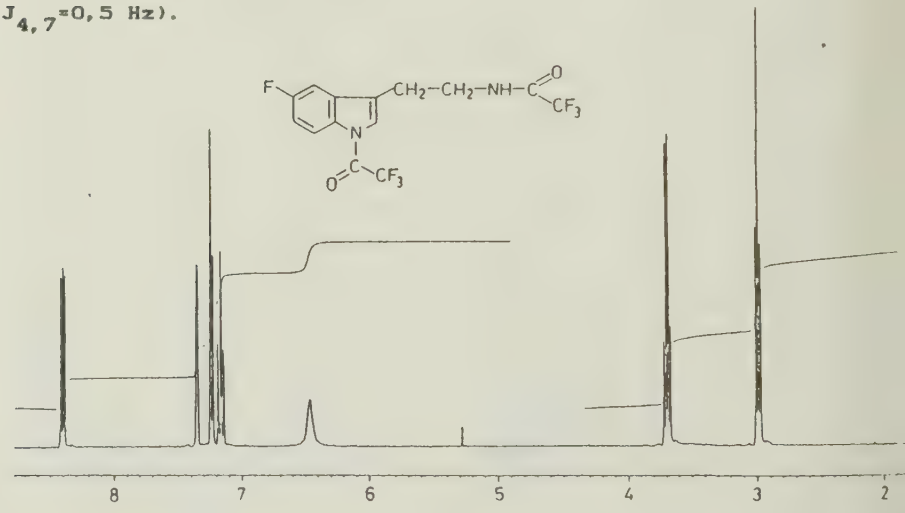
Ausbeute: 3,2 g (87 %)

Fp.: 132°C aus Toluol / Petrolether

$C_{14}H_9F_7N_2O_2$ Ber.: C45,42 H 2,45 N 7,57 F 35,92

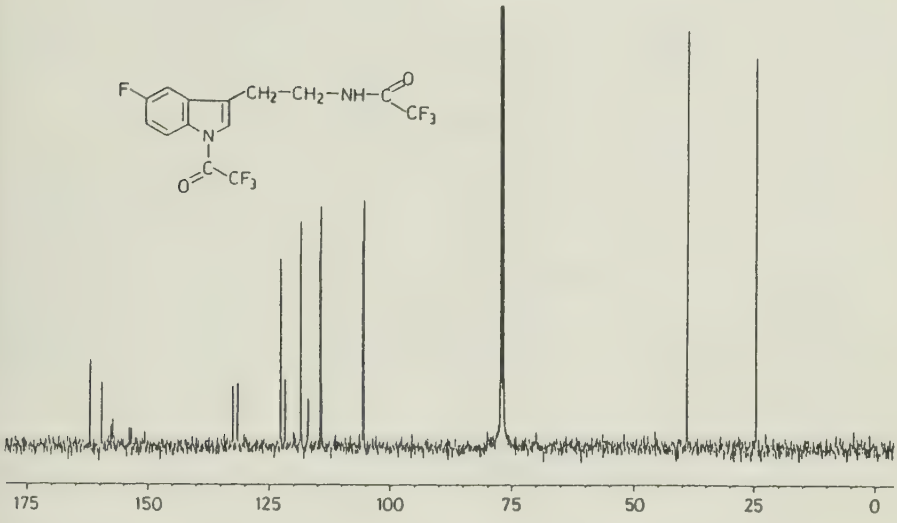
(370,2) Gef.: C 45,30 H 2,23 N 7,27 F 34,95

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2,99 (t eines d, J=7,0 Hz, J=1,1 Hz, Cβ-H_2); 3,69 (q eines q, J=7,0 Hz, J_{HF}=0,6 Hz, Cα-H_2); 6,46 (s, breit, NH); 7,16 (d eines d eines d eines d, J_{HF}=9,0 Hz, $J_{6,7}$=9,0 Hz, $J_{4,6}$=2,6 Hz, $J_{2,6}$=0,5 Hz, C6-H); 7,24 (d eines d eines d, J_{HF}=8,2 Hz, $J_{4,6}$=2,6 Hz, $J_{4,7}$=0,5 Hz, C4-H); 7,33-7,36 (m, C2-H); 8,40 (d eines d eines d, $J_{6,7}$=9,0 Hz, J_{HF}=4,5 Hz, $J_{4,7}$=0,5 Hz).



^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 24,51 (Cβ); 38,92 (Cα); 105,38 (d, J=24,4 Hz, C4); 114,35 (d, J=24,9 Hz, C6); 118,45 (d, J=9,1 Hz, C7); 121,63 (d, J=3 Hz, C3); 122,60 (q, J=4,2 Hz, C2); 131,43 (d, J=9,9 Hz, C9); 132,42 (C8); 160,78 (d, J=244,3 Hz, C5); 115,45 (q, J=288,0 Hz, CF_3); 115,65 (q, J=287,4 Hz, CF_3); 153,67 (q, J=40 Hz, C=O(N1));157,44 (q, J=36,9 Hz, C=O(Nw)).

^{13}C-NMR von wN,1-Bistrifluoracetyl-5-fluortryptamin



MS: m/e = 370(M^+, 18); 303(1); 257(100); 244(63); 216(7); 174(12); 160(17); 147(27); 69(18).

8.4) wN,1-Bistrifluoracetyl-wN-methyl-5-fluortryptamin

Ausbeute: 2,5 g (66 %)

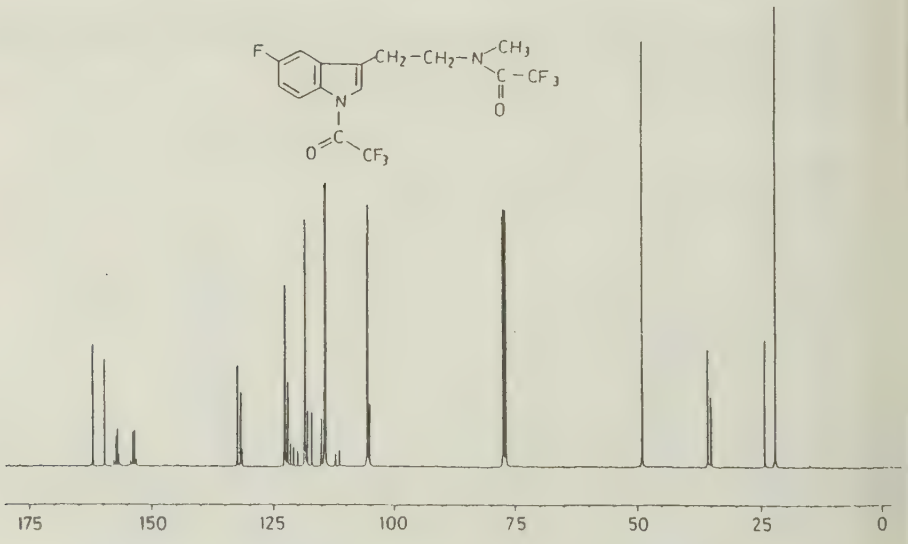
Fp.: 116°C aus Hexan / $CHCl_3$

$C_{15}H_{11}F_7N_2O_2$ Ber.: C 46,89 H 2,89 N 7,29 F 34,61

(384,3) Gef.: C 46,99 H 3,02 N 7,35 F 31,94

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,92-3,15 (m, Cβ-H_2, CH_3); 3,66-3,83 (m, Cα); 7,05-7,40 (m, C2-H, C4-H, C6-H); 8,34-8,51 (m, C7-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 22,09 (CB); 24,21 (CB'); 34,84 (N-CH_3'); 35,50 (q, J=3,4 Hz, N-CH_3); 48,87 (q, J=2,7 Hz, Cα'); 48,94 (Cα); 105,11 (d, J=24,4 Hz, C4'); 105,50 (d, J=24,5 Hz, C4); 114,10 (d, J=24,7 Hz, C6); 114,27 (d, J=24,7 Hz, C6'); 118,26 (d, J=8,9 Hz, C7); 118,40 (d, J=10,0 Hz, C7'); 121,25 (d, 2,8 Hz, C3'); 121,84 (d, J=2,9 Hz, C3); 122,44 (q, J=4,2 Hz, C2, C2'); 131,33 (d, J=9,9 Hz, C9'); 131,64 (d, 9,7 Hz, C9); 132,30 (C8, C8'); 160,74 (d, J=244,2 Hz, C5, C5'); 115,45 (q, J=288,3 Hz, CF_3(N1)); 116,30 (q, J=287,6 Hz, CF_3(Nw)) 116,49 (q, J=287,7 Hz, CF_3'(Nw)); 153,52 (q, J=39,5 Hz, C=O(N1)); 156,71 (q, J=36,1 Hz, C=O'(Nw)); 157,05 (q, J=36,1 Hz, C=O(Nw)).



MS: m/e = 384(M$^+$, 9); 257(100); 244(34); 216(3); 174(5); 160(8); 147(15); 140(54); 69(15).

9) Darstellung von trimethylsilylierten Tryptaminen,
allgemeine Arbeitsvorschrift

Zu 20 mmol Tryptamin gibt man pro reaktiver Gruppe 40 mmol BSA und erwärmt etwa eine Stunde auf 150°C. Nach abgeschlossener Derivatisierung (GC-Kontrolle!) destilliert man zunächst überschüssiges Reagenz und Monotrimethylsilylacetamid ab, danach im Ölpumpenvakuum das gewünschte Produkt.

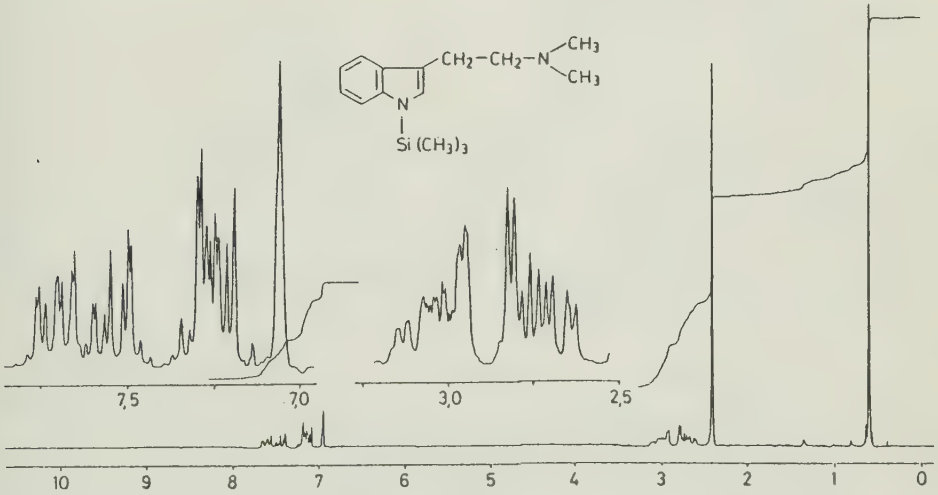
9.1) 1-Trimethylsilyl-N,N-dimethyltryptamin

Ausbeute: 3,8 g (74 %)

Relativ leicht bewegliches, gelbliches Öl,

Kp.: 96-100°C / 0,01 Torr

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,61 (s, $Si(Me)_3$); 2,44 (s, $N-CH_3$); 2,62-3,12 (m, 4H der Seitenkette); 7,05 (s, C2-H); 7,19-7,76 (m, 4 arom. H).



^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 0,24 ($Si(Me)_3$); 23,74 (Cβ); 45,34 ($N-CH_3$); 60,18 (Cα); 112,69 (C7); 116,05 (C3); 118,78 (C5); 119,17 (C4); 121,22 (C6); 126,56 (C2); 131,05 (C9); 140,43 (C8).

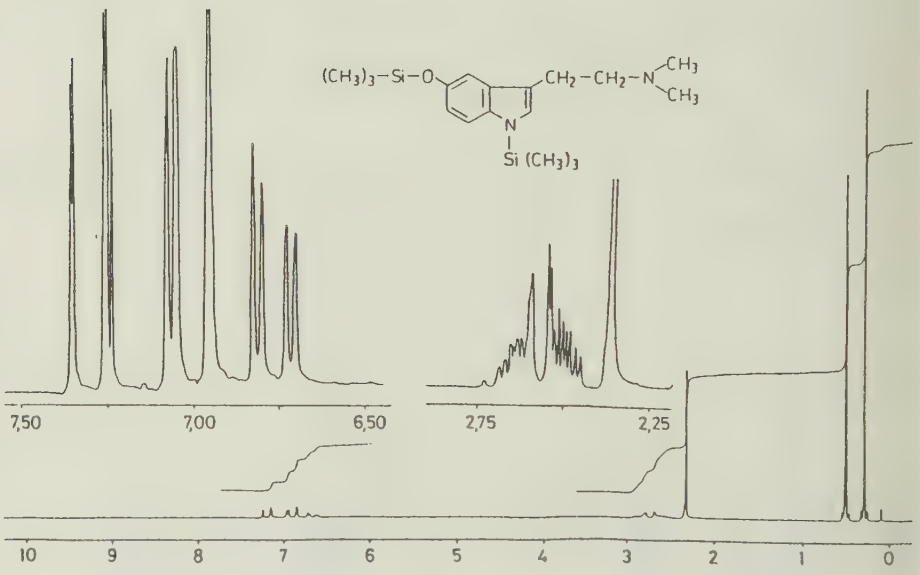
MS: m/e = 260(M^+, 4); 202(7); 147(2); 75(9); 73(15); 58(100).

9.2) 1,O-Bistrimethylsilylbufotenin

Ausbeute: 5,0 g (72 %)

Gelbliches Öl, Kp.: 135°C / 0,05 Torr

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,31 (s, O-Si(Me)$_3$); 0,52 (s, N-Si(Me)$_3$); 2,36 (s, N-CH_3); 2,59-3,10 (m, 4H der Seitenkette); 6,75 (d eines d, J=8,9 Hz, J=2,3 Hz, C6-H); 6,95 (s, C2-H); 7,06 (d eines d, J=2,3 Hz, J=0,6 Hz, C4-H); 7,30 (d eines d, J=8,9 Hz, J=0,6 Hz, C7-H).



^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 0,01 (O-Si(Me)$_3$); 0,02 (N-Si(Me)$_3$); 23,9 (Cβ); 45,51 (N-CH_3); 60,18 (Cα); 108,60 (C4); 113,09 (C6); 115,37 (C7); 115,76 (C3); 127,53 (C2); 131,79 (C9); 136,05 (C8); 148,50 (C5).

MS: m/e = 348(M^+, 6); 290(2); 73(41); 58(100).

10) Darstellung von Trifluoracetylierungsreagentien

10.1) Trifluoressigsäureanhydrid [170]

Zu einem mol Trifluoressigsäure gibt man portionsweise bei 0°C unter Schütteln 0,7 mol P_2O_5. Nach eintägigem Stehen im Kühlschrank destilliert man das Produkt über eine 80 cm lange Füllkörperkolonne ab.

Farblose Flüssigkeit, Kp.: 39,5°C / 760 Torr

10.2) Trifluoressigsäureethylester [171]

Unter Eiskühlung wird zu 434 g (3,8 mol) Trifluoressigsäure 212 g (4,6 mol) absolutes Ethanol gegeben. Nach wenigen Minuten gibt man 445 ml (8 mol) konzentrierte Schwefelsäure dazu und fraktioniert nach halbstündigem Rückflußkochen über eine 80-cm-Vigreuxkolonne.

Farblose Flüssigkeit, Kp.: 64°C / 760 Torr

10.3) Trifluoracetamid [172]

142 g (1 mol) Trifluoressigsäureethylester werden bei 0°C mit gasförmigem Ammoniak gesättigt und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Die entstehende farblose Mischung wird destilliert und die höchstsiedende Fraktion aus Methylenchlorid umkristallisiert.

Kp.: 159-160°C / 760 Torr

Fp.: 73°C Lit.-Fp.: [173] 75°C

10.3.1) N-Methyltrifluoracetamid [172]

Darstellung analog 10.3).

Kp.: 156°C / 760 Torr Lit.-Kp.: 156°C / 760 Torr

Fp.: 50°C Lit-Fp.: 50°C

10.4) 2,2,2-Trifluorethylamin X HCl [172]

Zu einer Suspension von 30,4 g (0,8 mol) $LiAlH_4$ in 400 ml trockenem Diethylether werden bei 0°C eine Lösung von 45,2 g (0,4 mol) Trifluoracetamid in Ether zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe rührt man noch eine Stunde bei 0°C und läßt dann über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Der Reaktionskomplex und überschüssiges Hydrid wird durch vorsichtige Zugabe von 400 ml Wasser zersetzt, die flüchtigen Komponenten (Lösungsmittel und Produkt) abdestilliert, über $MgSO_4$ getrocknet und das Amin mit gasförmigem HCl ausgefällt. Das Hydrochlorid kristallisiert man aus Ethanol um. Weiße Kristalle, die bei Temperaturen über 200°C sublimieren.

Ausbeute: 29 g (54 %)

10.5) N-2,2,2-Trifluorethyltrifluoracetamid [174]

Eine pulvrige Mischung aus 27,1 g (0,2 mol) 2,2,2-Trifluorethylaminhydrochlorid und 22,6 g (0,2 mol) Trifluoracetamid wurde in einem Autoklaven eine Stunde auf 240°C erhitzt und das Reaktionsprodukt zweimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die Destillation des Extrakts ergab das Produkt als weißen, leicht flüchtigen Feststoff.

Ausbeute: 32,5 g (82 %)

Kp.: 143-144°C / 760 Torr	Lit.-Kp.: 143-144°C / 760 Torr
Fp.: 52°C	Lit.-Fp.: 52-53°C

10.6) N-Methylmethansulfonamid [175]

500 ml trockener Ether werden unter Eiskühlung mit gasförmigem Methylamin gesättigt und zu der Mischung eine Lösung von 57,5 g (0,5 mol) Methansulfonylchlorid in 500 ml Ether zugetropft. Nach einstündigem Stehen bei Raumtemperatur wird der entstandene Nie-

derschlag von Methylaminhydrochlorid abfiltriert, gut mit Ether gewaschen und das Filtrat im Ölpumpenvakuum destilliert.
Ausbeute: 47 g (86 %)
Kp.: 86-87°C / 0,07 Torr Lit.-Kp.: 117-118°C / 0,3 Torr

10.7) Synthese von N-Alkyl(Aryl)-trifluoracetamiden, allgemeine Arbeitsvorschrift

0,2 mol Amin werden in 100 ml trockenem Methylenchlorid aufgenommen, auf 0°C abgekühlt und langsam 0,21 mol TFAA zugetropft. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird noch eine Stunde stehengelassen, bei aromatischen Aminen eine Stunde rückflußgekocht, danach erst dreimal mit Wasser, dann mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand destilliert oder aus dem jeweils angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert. Die Ausbeuten liegen durchweg über 80 %.

10.7.1) N-Ethyltrifluoracetamid [176]
Kp.: 59°C / 9 Torr Lit.-Kp.: 90°C / 11 Torr

10.7.2) N-n-Propyltrifluoracetamid [176]
Kp.: 79°C / 17 Torr Lit.-Kp.: 100°C / 11 Torr

10.7.3) N-iso-Propyltrifluoracetamid [176]
Fp.: 50°C aus Methylenchlorid / Hexan Lit.-Fp.: 52°C

10.7.4) N-n-Butyltrifluoracetamid [176]
Kp.: 84°C / 10 Torr Lit.-Kp.: 105°C / 11 Torr

10.7.5) N-tert.-Butyltrifluoracetamid [176]

Kp.: 147°C / 760 Torr Lit.-Kp.: 70°C / 11 Torr

Fp.: 44°C aus CH_2Cl_2 / Hexan Lit.-Fp.: 44-45°C

10.7.6) N-Cyclopentyltrifluoracetamid [176]

Fp.: 73°C aus Methanol / H_2O Lit.-Fp.: 73°C

10.7.7) N-Cyclohexyltrifluoracetamid [176]

Fp.: 93°C aus Methanol / H_2O Lit.-Fp.: 94-94,5°C

10.7.8) N-Phenyltrifluoracetamid [176]

Fp.: 87,5°C aus Ethanol / H_2O Lit.-Fp.: 89-90°C

10.7.9) N-4-Fluorphenyltrifluoracetamid [177]

Fp.: 111°C aus Ethanol / H_2O Lit.-Fp.: 110-111°C

10.7.10) N-Pentafluorphenyltrifluoracetamid [178]

Fp.: 93°C aus Ethanol / H_2O Lit.-Fp.: 90°C

10.7.11) N-(2-Trifluormethylphenyl)trifluoracetamid [179]

Fp.: 60,5°C aus Methanol / H_2O Lit.-Fp.: 61°C

10.7.12) N-(3-Trifluormethylphenyl)trifluoracetamid [180]

Fp.: 65°C aus Methanol / H_2O Lit.-Fp.: 63-64°C

10.7.13) N,N'-Bistrifluoracetyl-1,2-diaminoethan [176]

Fp.: 199°C aus Ethanol Lit.-Fp.: 204-206°C

10.7.14) N,N'-Bistrifluoracetyl-1,3-diaminopropan [176]

Fp.: 110°C aus Ethanol Lit.-Fp.: 116-117°C

10.8) Darstellung von N-Alkyl(Aryl)-N-trimethylsilyl-trifluoracetamiden, allgemeine Arbeitsvorschrift [92]

0,2 mol N-Alkyl(Aryl)trifluoracetamid werden in 170 ml trockenem Triethylamin gelöst, 50 ml Petrolether 30-50 zugegeben und unter Rühren 51 ml (0,4 mol) Trimethylchlorsilan langsam zugetropft. Danach wird die Mischung noch eine Stunde rückflußgekocht. Nach dem Abkühlen nutscht man das ausgefallene Triethylammoniumchlorid ab, dann wird überschüssiges Triethylamin und Trimethylchlorsilan abgedampft und der Rückstand über eine 20 cm Vigreuxkolonne im Vakuum fraktioniert. Das Produkt ist meist mit Spuren von Triethylamin und geringen Mengen Ausgangsverbindung verunreinigt, wird aber ohne weitere Reinigung für den nächsten Syntheseschritt eingesetzt. Die Ausbeuten liegen in allen Fällen um 80 %.

10.8.1) N-Methyl-N-trimethylsilyltrifluoracetamid [181]
Kp.: 130°C / 760 Torr Lit.-Kp.: 78-79°C / 130 Torr

10.8.2) N-Ethyl-N-trimethylsilyltrifluoracetamid
Kp.: 84°C / 116 Torr

10.8.3) N-n-Propyl-N-trimethylsilyltrifluoracetamid
Kp.: 97°C / 100 Torr

10.8.4) N-iso-Propyl-N-trimethylsilyltrifluoracetamid
Kp.: 74°C / 83 Torr

10.8.5) N-n-Butyl-N-trimethylsilyltrifluoracetamid
Kp.: 65°C / 13 Torr

10.8.6) N-Cyclopentyl-N-trimethylsilyltrifluoracetamid
Kp.: 80°C / 17 Torr

10.8.7) N-Cyclohexyl-N-trimethylsilyltrifluoracetamid

Kp.: 95-97°C / 17 Torr

10.8.8) N-2,2,2-Trifluorethyl-N-trimethylsilyltrifluoracetamid

Kp.: 70°C / 63 Torr

10.8.9) N-Phenyl-N-trimethylsilyltrifluoracetamid [182)]

Kp.: 100°C / 17 Torr

10.8.10) N-(4-Fluorphenyl)-N-trimethylsilyltrifluoracetamid

Kp.: 96-98°C / 13 Torr

10.8.11) N-Pentafluorphenyl-N-trimethylsilyltrifluoracetamid

Kp.: 78-79°C / 7,5 Torr

10.8.12) N-(2-Trifluormethylphenyl)-N-trimethylsilyl-trimethylsilyltrifluoracetamid

Kp.: 83-86°C / 6 Torr

10.8.13) N-(3-Trifluormethylphenyl)-N-trimethylsilyl-trimethylsilyltrifluoracetamid

Kp.: 87-89°C / 6 Torr

10.8.14) Bis-N,N'-trifluoracetyl-bis-N,N'-trimethylsilyl-diaminoethan(1,2)

Kp.: 59-61°C / 0,07 Torr

10.8.15) Bis-N,N'-trifluoracetyl-bis-N,N'-trimethylsilyl-diaminopropan(1,3)

Kp.: 63°C / 0,1 Torr

10.9) N-tert.-Butyl-N-trimethylsilyltrifluoracetamid

33,8 g (0,2 mol) N-tert.-Butyltrifluoracetamid, gelöst in trockenem THF, wird langsam unter Rühren zu einer Suspension von 4,5 g NaH in demselben Lösungsmittel zugetropft. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung tropft man 51 ml (0,4 mol) Trimethylchlorsilan zu und kocht die Mischung eine Stunde unter Rückfluß. Überschüssiges Reagenz und das Lösungsmittel werden vorsichtig bei Normaldruck abgedampft. Danach läßt sich das Produkt direkt aus dem Reaktionssumpf im Vakuum abdestillieren.

Ausbeute: 29 g (79 %)

Kp.: 81°C / 53 Torr

10.10) N-Methyl-N-trimethylsilylmethansulfonsäureamid [183]

Zu 10,9 g (0,1 mol) N-Methylmethansulfonsäureamid werden 30,5 g N,O-Bistrimethylsilylacetamid gegeben und die Mischung 1,5 Stunden auf 100°C erhitzt. Das Produkt läßt sich durch Vakuumdestillation abtrennen.

Ausbeute: 9 g (50 %)

Kp.: 68-69°C / 0,15 Torr

10.11) N-Alkyl(Aryl)-bistrifluoracetamide,
allgemeine Arbeitsvorschrift

Zu 0,1 mol N-Alkyl(Aryl)-N-trimethylsilyltrifluoracetamid tropf
man langsam bei 0°C 21 ml (0,15 mol) TFAA zu. Anschließend rühr
man noch eine Stunde ohne Kühlung weiter und fraktioniert üb
eine 40 cm Vigreuxkolonne. Als erte Fraktion geht überschüssig
TFAA über (Kp.: 40°C / 760 Torr), danach Trifluoressigsäuretr
methylsilylester (Kp.: 89°C / 760 Torr), als letzte Fraktion d
jeweilige Produkt. Bei sterisch gehinderten Ausgangsverbindunge
wie z. B. dem tert.-Butyl-Derivat, empfiehlt sich der Zusatz v
katalytischen Mengen Triethylamin. Die Umsetzung verläuft da
auch hier, wie in allen anderen Fällen, nahezu quantitati
Elementaranalysen dieser hochfluorierten Verbindungen ergabe
Fehler von meist über 50 % und wurden deshalb nicht in die Arbei
aufgenommen.

10.11.1) N-Methylbistrifluoracetamid [88]

Kp.: 122°C / 760 Torr Lit.-Kp.: 120-122°C / 760 Torr

10.11.2) N-Ethylbistrifluoracetamid

Kp.: 73°C / 117 Torr

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,24 (t, J=7,0 Hz, CH_3); 3,90 (q, J=7,0 Hz, CH_2).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 13,80 (C2); 41,82 (C1); 115,1 (q,
J=287,0 Hz, CF_3); 159,9 (q, J=38,7 Hz, C=O).

MS: m/e = 237(M^+, fehlt); 222(3); 168(36); 140(49); 69(100).

10.11.3) N-n-Propylbistrifluoracetamid

Kp.: 78°C / 92 Torr

^{1}H-NMR $CDCl_3$): 0,93 (t, J=7,3 Hz, C3-H_3); 1,67 (quin, J=7,4 Hz, C2-H_2); 3,73 (t, J=7,4 Hz, C3-H_2).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 10,26 (C3); 22,01 (C2); 47,87 (C1); 115,2 (q, J=286,9 Hz, CF_3); 160,1 (J=41,3 Hz, C=O).

MS: m/e = 251(M^+, fehlt); 222(6); 182(12); 154(13); 127(65); 69(100).

10.11.4) N-iso-Propylbistrifluoracetamid

Kp.: 66°C / 88 Torr

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,43 (d, J=6,8 Hz, C2-H_3, C3-H_3); 4,37 (sep, J=6,8 Hz, C1-H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 19,86 (C2, C3); 53,16 (C1); 114,97 (q, J=287,6 Hz, CF_3); 161,32 (q, J=41,1 Hz, C=O).

MS: m/e = 251(M^+, fehlt); 236(23); 154(8); 141(100); 69(83).

10.11.5) N-n-Butylbistrifluoracetamid

Kp.: 65°C / 13 Torr

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,93 (t, J=5,9 Hz, Dacheffekt, C4-H_3); 1,15-1,78 (m, C3-H_2, C2-H_2); 3,77 (t, J=6,7 Hz, C1-H_2).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 13,05 (C4); 19,65 (C3); 30,69 (C2); 46,28 (C1); 115,20 (q, J=287,2 Hz, CF_3); 160,06 (q, J=41,2 Hz, C=O).

MS: m/e = 265(M^+, fehlt); 222(3); 196(15); 168(22); 127(39); 69(65); 56(100).

10.11.6) N-tert.-Butyltrifluoracetamid

Kp.: 65°C / 64 Torr

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,61 (s).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 27,9 (C2, C3, C4); 65,51 (C1);
114,80 (q, J=289,5 Hz, CF_3); 158,06 (q, J=43,1 Hz, C=O).

MS: m/e = 265(M^+, fehlt); 250(24); 155(31); 140(10); 69(63);
57(100).

10.11.7) N-Cyclopentylbistrifluoracetamid

Kp.: 67-69°C / 19 Torr

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,44-2,16 (m, C2-H_2, C3-H_2, C3-H_2, C4-H_2, C5-H_2);
4,43 (quin, J=7,5 Hz, C1-H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 24,77 (C3, C4); 29,60 (C2, C5); 60,35 (C1);
115,02 (q, J=288,1 Hz, CF_3); 160,79 (q, J=40,6 Hz, C=O).

MS: m/e = 277(M^+, <0,1); 248(2); 208(8); 180(14); 153(7); 152(8);
138(10); 68(100).

10.11.8) N-Cyclohexylbistrifluoracetamid

Kp.: 68-69°C / 10 Torr

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,0-2,2 (m, 10H); 3,7-4,1 (m, C1-H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 24,6 (C4); 25,97 (C3, C5); 30,35 (C2, C6);
61,18 (C1); 114,95 (q, J=288,4 Hz, CF_3); 161,06 (q,
J=39,4 Hz, C=O).

MS: m/e = 291(M^+, fehlt); 248(2); 194(9); 153(9); 152(8); 138(8)
82(100); 69(40); 67(45).

10.11.9) N-2,2,2-Trifluorethylbistrifluoracetamid

Kp.: 55°C / 85 Torr

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 4,6 (q, J_{HF}=7,3 Hz, C1-H_2).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 45,73 (q, J=37,9 Hz, C1); 114,80 (q, J=287,2 Hz, CO-$\underline{CF_3}$); 122,31 (q, J=279,8 Hz, C2); 159,39 (q, J=43,2 Hz, C=O).

MS: m/e = 291(m^+, <0,1); 222(20); 195(8); 178(5); 106(10); 97(13); 69(100).

10.11.10) N-Phenylbistrifluoracetamid

Kp.: 88°V / 15 Torr

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7,19-7,35 (m, 2H); 7,36-7,60 (m, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 128,93 (C4); 129,97 (C2, C6); 131,01 (C3, C5); 132,51 (C1); 115,15 (q, J=288,3 Hz, CF_3); 159,28 (q, J=41,2 Hz, C=O).

MS: m/e = 285(M^+, 100); 188(20); 119(32); 77(63); 69(63).

10.11.11) N-4-Fluorphenylbistrifluoracetamid

Kp.: 86-87°C / 12,5 Torr

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 6,8-7,2 (m).

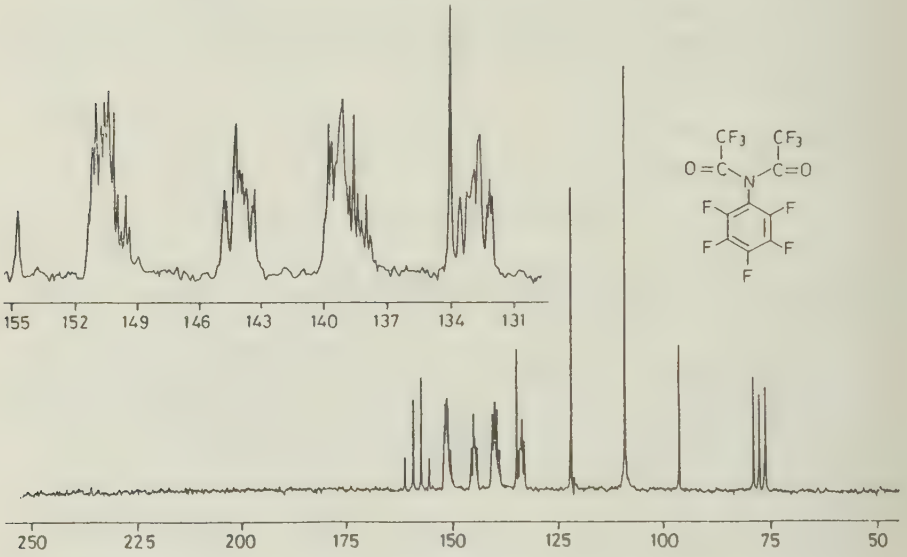
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 117,10 (d, J=23,55 Hz, C3, C5); 128,37 (C1); 131,20 (d, J=9,27 Hz, C2, C6); 164,02 (d, J=252,4 Hz, C4); 115,24 (q, J=287,2 Hz, CF_3); 159,15 (q, J=41,3 Hz, C=O).

MS: m/e = 303(M^+, 91); 208(19); 178(16); 137(40); 109(17); 95(27); 69(100).

10.11.12) N-Pentafluorphenylbistrifluoracetamid

Kp.: 64°C / 12 Torr

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 115,02 (q, J=287, 3 Hz, CF_3); 157,58 (q, J=43,3 Hz, C=O); aromatische C-Atome: (m), siehe Abbildung



MS: m/e = 375(M^+, 19); 347(7); 278(3); 262(4); 209(6); 131(3); 69(100).

10.11.13) N-(2-Trifluormethylphenyl)bistrifluoracetamid

Kp.: 87,5°C / 8 Torr

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7,3-8,1 (m).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 122,86 (q, J=272,8 Hz, C2-CF_3); 126,64 (q, J=5,0 Hz, C1); 128,29 (q, J=4,6 Hz, C3); 128,71 (q, J=31,3 Hz, C2); 131,82 (C4); 131,87 (C6); 133,65 (C5); 115,12 (q, J=287,3 Hz, CF_3); 159,19 (q, J=42,2 Hz, C=O).

MS: m/e = 353(M^+, 79); 325(1); 286(3); 240(9); 187(13); 168(66); 145(19); 69(100).

10.11.14) N-(3-Trifluormethylphenyl)bistrifluoracetamid

Kp.: 81-83°C / 7 Torr

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7,4-7,9 (m).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 123,14 (q, J=272,2 Hz, C3-CF_3); 126,26 (q, J=3,6 Hz, C4); 128,03 (q, J=3,8 Hz, C2); 130,86 (C5); 132,58 (C6); 133,04 (q, J=33,9 Hz, C3); 133,21 (C1); 115,11 (q, J=287,5 Hz, CF_3); 158,93 (q, J=41,8 Hz, C=O).

MS: m/e = 353(M^+, 49); 334(5); 325(3); 256(10); 187(10); 168(13); 145(17); 69(100).

10.11.15) N,N,N',N'-Tetratrifluoracetyldiaminoethan(1,2)

Fp.: 97-98°C aus CH_2Cl_2 / Hexan

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 3,95-4,46 (m).

^{13}C-NMR (Aceton-d_6): 46,12 (CH_2, breit); 115,64 (q, J=287,5 Hz, CF_3); 155,25 (q, J=39,5 Hz, C=O).

MS: m/e = 444(M^+, fehlt); 425(1); 375(48); 347(15); 331(11); 208(43); 97(15); 69(100).

10.11.16) N,N,N',N'-Tetratrifluoracetyldiaminopropan(1,3)

Kp.: 74-78°C / 0,1 Torr

Fp.: 65°C aus CCl_4

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,03 (quin, J=7,5 Hz, C2-H_2); 3,85 (t, J=7,5 Hz, C1-H_2, C3-H_2).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 27,35 (C2); 43,46 (C1, C3); 115,31 (q, J=286,9 Hz, CF_3); 159,72 (q, J=41,8 Hz, C=O).

MS: m/e = 458(M^+, fehlt); 389(4); 250(10); 222(3); 180(4); 152(47); 128(16); 127(16); 69(100).

10.12) N-Methyl-N-trifluoracetylmethansulfonsäureamid

a) 9,05 g (0,05 mol) N-Methyl-N-trimethylsilylmethansulfonsäureamid werden im Autoklaven 2 Stunden mit 14 ml (0,1 mol) TFAA auf 110°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird danach fraktionierend destilliert.

b) 10,9 g (0,1 mol) N-Methylmethansäureamid wird im Autoklaven mit 42 ml (0,3 mol) TFAA 15 Stunden bei 110°C umgesetzt. Danach wird destilliert.

Beide Darstellungsmöglichkeiten ergeben nahezu quantitativen Umsatz.

Kp.: 90°C / 4 Torr

Fp.: 49,5°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 3,35 (s, S-CH_3); 3,40 (q, J_{HF}=1,4 Hz, N-CH_3).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 32,00 (q, J=4,0 Hz, N-$\underline{C}H_3$); 41,2 (S-$\underline{C}H_3$); 115,15 (q, J=288,8 Hz, CF_3); 157,36 (q, J=40,0 Hz, C=O).

MS: m/e = 205(M^+, 3); 136(48); 126(2); 109(5); 79(100); 69(25).

11) Darstellung von Triacylamiden nach La Londe et al [95], allgemeine Arbeitsvorschrift

Man nimmt 0,2 mol des jeweiligen Acetamids und 0,48 mol des Acylchlorids in 400 ml trockenem Methylenchlorid auf und kühlt die Mischung auf -40°C. Dann tropft man unter starkem Rühren innerhalb von 45 Minuten 58 ml (0,48 mol) 2,6-Dimethylpyridin zu und läßt über Nacht bei abgeschalteter Kühlung weiterrühren. Die heterogene Mischung wird schnell mit je 100 ml 1 N Salzsäure, 5 %-iger wässriger $NaHCO_3$-Lösung und Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand über eine 20 cm Vigreuxkolonne fraktioniert.

11.1) Triacetylamid [94, 95]

Ausbeute: 20 g (70 %)

Kp.: 59-60°C / 2,5 Torr Lit.-Kp.: 90-91°C / 13 Torr

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,37 (s).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25,74 (CH_3); 173,49 (C=O).

MS: m/e = 145(M^+ + 2, 0,1); 144(M^+ + 1, 0,12); 143(M^+, 0,1); 128(3); 101(12); 84(10); 43(100).

11.2) 2-Chloracetyldiacetylamid

Ausbeute: 23 g (65 %)

Kp.: 40°C / 0,015 Torr

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,34 (s, CH_3); 4,37 (s, CH_2Cl).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25,39 (CH_3); 44,43 (CH_2Cl); 171,00 ($\underline{CO}$-CH_2Cl); 172,83 ($\underline{CO}$-CH_3).

MS: m/e = 181(M^+ + 4, 0,025); 180(M^+ + 3, 0,03); 179(M^+ + 2, 0,06); 177(M^+, 0,07); 137(12); 135(30); 128(100); 119(3); 117(8); 86(21); 79(4); 77(13).

12) Aufarbeitungsgang für die quantitative Bestimmung von DMT und Bufotenin aus Urin [107, 108]

Zu 500 ml Urin gibt man als innere Standards je 1 µg N,N,5-Trimethyltryptamin und N,N-Diethyltryptamin, sowie je 1,5 µg N,N-Diethylserotonin und 5-Hydroxy-3-(2-pyrrolidinoethyl)-indol. Daraufhin säuert man mit 50 ml konzentrierter Salzsäure an, kocht 30 Minuten unter Rückfluß, läßt auf Raumtemperatur abkühlen und bringt durch Zugabe von 20 %-iger NaOH auf pH 11. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und zum Filtrat 20 g gereinigtes und entgastes XAD-2-Harz (0,3-1,0 mm) zugegeben und eine halbe Stunde gerührt. Hierauf nutscht man ab, wäscht das Adsorberharz mit wenig auf pH 11 gepuffertem Wasser und überführt es in eine Glassäule (Durchmesser ca. 1 cm). Man eluiert mit

100-150 ml Ethylacetat bei einer Durchflußrate von etwa 5 ml pr
Minute. Das Eluierungsmittel wird fast vollständig abgedampft,
und der Rückstand auf eine mit einer Mischung von Methanol ,
Ether im Verhältnis von 4 : 1 vorgereinigten und bei 110°C akti-
vierten präparativen Dünnschichtplatte aufgetragen und mit de
Laufmittelgemisch Toluol / Essigsäure / Ethylacetat / Wasser
Volumverhältnis von 16 : 8 : 4 : 1 entwickelt. Danach kratzt m
einen 11 mm brieten Streifen, beginnend mit der Auftragslini
ab, extrahiert das Kieselgel dreimal mit möglichst wenig Meth
nol, dampft den größten Teil des Lösungsmittels ein und bläst d
Rückstand zur Trockene im Stickstoffstrom ab. Dann wird mit ein
Mischung aus 66 µl BSTFA, dem 1 % Trimethylchlorsilan zugeset
wurde, und 33 µl Pyridin in einem "micro-reactive-vial" von 0,
ml Volumen 10 Minuten bei 60°C derivatisiert. Überschüssig
Reagenz entfernt man bei 50°C im Stickstoffstrom und nimmt d
Rückstand in 100 µl Cyclohexan auf. Beträchtliche Mengen unlösl
cher Komponenten können durch Zentrifugieren bei ca. 3000
absedimentiert werden. Von der überstehenden klaren Flüssigkei
werden 50 µl entfernt und können direkt gaschromatographisc
analysiert werden. Die Proben haben bei völligem Wasserausschlu
nahezu unbegrenzte Haltbarkeit.

13) Quantitative Kreatininbestimmung aus Urin nach Jaffe' [118]

100 µl Urin werden mit der gleichen Menge destilliertem Wasse
verdünnt, 2 ml konzentrierte wässrige Pikrinsäurelösung und 1 m
1 N NaOH hinzugefügt. Nach 10-minütiger Reaktionszeit wird mi
20 ml Wasser verdünnt und die Extinktion in einer 1 cm Küvet
bei einer Wellenlänge von 520 nm gegen eine Leerprobe, bestehe
aus Reagenz und Wasser, gemessen. Der Kreatininwert läßt sic
durch Vergleich der gemessenen Extinktion mit einer Eichkurv
ermitteln.

D) ZUSAMMENFASSUNG

Sämtliche nur an der Benzolhälfte substituierten isomeren Monomethylindole konnten in guten Ausbeuten durch ortho-spezifische Chloracetylierung der entsprechenden Toluidine zu den bislang noch nicht beschriebenen o-Amino-ω-chloracetophenonen nebst reduktivem Ringschluß dieser Zwischenverbindung in nur zwei Stufen erhalten werden. Die Darstellung der vier analogen Benzyloxyindole, wichtigen Ausgangsstoffen für eine Vielzahl von Naturstoffsynthesen, auf die gleiche Weise wurde durch eine teilweise Debenzylierung der als Ausgangsstoffe eingesetzten Benzyloxyaniline durch das für die Chloracetylierung benötigte Katalysatorengemisch erschwert. Die Zwischenstufen für die Synthese von 4-, 5- und 6-Benzyloxyindol wurden in nur mäßigen Ausbeuten erhalten, der abschließende Ringschluß verlief jedoch problemlos. o-Benzyloxyanilin reagierte nicht auf die gewünschte Weise. Das zu erwartende o-chloracetylierte Produkt konnte auch nicht in Spuren nachgewiesen werden.

Als weitere interessante Verbindungsreihe konnten nach N-Acetylierung sämtlicher dargestellten o-Amino-ω-chloracetophenone durch basenkatalysierte HCl-Abspaltung die entsprechenden, größtenteils noch nicht beschriebenen, methyl- bzw. benzyloxysubstituierten N-Acetylindolin-3-one dargestellt werden, die ebenfalls als Ausgangsstoffe für weitergehende Naturstoffsynthesen in Frage kommen. Aufbauend auf diesen Vorstufen wurden 18 Tryptaminderivate als Vergleichs- bzw. Standardsubstanzen für die Zielmoleküle des analytischen Teils der Arbeit, DMT und Bufotenin, hergestellt.

Als potentielle Trifluoracetylierungsreagentien für tertiäre Tryptaminbasen zur Ermöglichung einer EC-Detektion nach gaschromatographischer Trennung wurden zwölf bislang nicht beschrie-

bene Substanzen vom Typ des N-Alkyl(Aryl)-bistrifluoracetamids durch Umsetzung der entsprechenden N-Alkyl(Aryl)-N-trimethylsilyltrifluoracetamide mit TFAA dargestellt, und ihr Trifluoracetylierungspotential bezüglich MBTFA, dem vormals einzig bekannten Vertreter dieser Reihe, bestimmt. Obwohl die neuen Reagentien alle höhere Potentiale als die Vergleichssubstanz aufwiesen (um bis zu 14 kJ/mol), verliefen praktische Derivatisierungsversuche mit DMT und Bufotenin eher enttäuschend. Zwar entstand das gewünschte Derivat jeweils als Hauptprodukt, jedoch konnte die Bildung von Nebenprodukten nicht vollständig unterdrückt werden. Auch der Versuch, durch Einführung der Pentafluorphenyldimethylsilylgruppe zu ECD-tauglichen DMT- bzw. Bufotenin-Derivaten zu gelangen, erwies sich aus ähnlichen Gründen als Fehlschlag. Eine erfolgreiche Derivatisierung von tertiären Tryptaminderivaten mit und ohne zusätzliche phenolische OH-Gruppe gelang aber problemlos durch 10-minütiges Erhitzen mit einer Mischung aus zwei Drittel BSTFA und einem Drittel Pyridin auf 60°C. Neun verschiedene trimethylsilylierte Derivate konnten ohne Schwierigkeiten gaschromatographisch voneinander getrennt werden.

Im analytischen Teil der Arbeit wurde folgender Trennungsgang für DMT und Bufotenin aus Urin ausgearbeitet: 500 ml Urin wurde mit jeweils 1-2 µg von mehreren, nicht natürlich vorkommenden, Tryptaminderivaten als innere Standards versetzt. Nach saurer Hydrolyse zur Freisetzung der gesuchten Substanzen aus Konjugaten wurde auf pH 11 eingestellt, filtriert und im Batch-Verfahren 20 g XAD-2-Harz zugesetzt. Nach 20-minütiger Adsorptionszeit wurde das Harz abgetrennt, gewaschen und auf einer Säule mit etwa 120 ml Ethylacetat eluiert. Nach Entfernung überschüssigen Lösungsmittels wurde ein dünnschichtchromatographischer Trennschritt durchgeführt. Eine präparative Kieselgelplatte, 20x20 cm, mit einer Schichtdicke von 0,5 mm, wurde nach Waschen mit einem

Mischung aus Methanol / Ether im Verhältnis 4 : 1 und zweistündiger Aktivierung bei 110°C mit dem eluierten Substanzengemisch beladen und mit einer Mischung aus Toluol / Essigsäure / Ethylacetat / Wasser im Verhältnis von 16 : 8 : 4 : 1 entwickelt. 11 mm Kieselgel ab der Auftragslinie wurden abgekratzt und mehrfach mit Methanol ausgewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde mit BSTFA / Pyridin im Verhältnis 2 : 1 bei 80°C derivatisiert, überschüssiges Reagenz im Stickstoffstrom abgeblasen, in 100 µl Cyclohexan aufgenommen, unlösliche Bestandteile abzentrifugiert und eine 1 µl Probe "on-column" auf eine Kapillarsäule gespritzt. Nach "spiken" der Probe mit den gesuchten und den als inneren Standards zugesetzten Tryptaminderivaten wurde dieser Vorgang wiederholt, und die gesuchten Substanzen durch Vergleich der Chromatogramme identifiziert. Als Nachweisgrenze wurde für DMT 0,05 ng und für Bufotenin etwa 0,1 ng je ml Urin bei einer Gesamtprobenmenge von 500 ml bestimmt. Eine Wiederfindungsrate von 40 % für DMT und von 25 % für Bufotenin konnte erreicht werden.

Für 10 gesunde männliche Probanden wurden folgende mittlere Ausscheidungsraten bestimmt:

DMT: 0,25 µg / g Kreatinin (Streuung: 0,20)

Bufotenin: 1,37 µg / g Kreatinin (Streuung: 1,44)

Für 9 mit Antipsychotica behandelte Patienten der Nervenklinik Tübingen ergaben sich folgende Werte:

DMT: 0,57 µg / g Kreatinin (Streuung: 0,76)

Bufotenin: 1,77 µg / g Kreatinin (Streuung: 1,62)

Für beide tertiäre Indolalkylamine wurden extrem große interindividuelle Schwankungen der Ausscheidungsraten festgestellt. Überraschenderweise korrelieren auch die DMT- und Bufoteninausscheidungsraten bei der gleichen Person nicht.

Die leicht erhöhten Bufoteninwerte der Psychiatriepatienten

haben bei der großen Streuung der Werte keine diagnostische Relevanz, die erhöhte DMT-Ausscheidungsrate der Patientengruppe müßte durch Untersuchung eines größeren Probanden- und Patienten Kollektivs bestätigt werden.

E) LITERATUR

1) W. J. Houlihan: Heterocyclic Compounds 25, Indoles, Part III, John Wiley & Sons, New York 1979.

2) T. Sugasawa, M. Adachi, K. Sasakura und A. Kitagawa, J. Org. Chem. 44, 578 (1979).

3) P. Bickel, A. Dittrich und J. Schoepf, Pharmakopsychiatr. Neuropsychopharmakol. 9, 220 (1976).

4) J. C. Gillin, J. Kaplan, R. Stillman und R. J. Wyatt, Am. J. Psychiatr. 133, 203 (1976).

5) H. D. Fabing und J. R. Hawkins, Science 123, 886 (1956).

6) E. Usdin, D. A. Hamburg und J. D. Barchas: Neuroregulators and Psychiatric Disorders, Oxford Univ. Press, New York 1977.

7) W. R. Martin, J. W. Sloan, S. T. Christian und T. Clements, Psychopharmacol. 24, 331 (1972).

8) A. J. Mandell und M. Morgan, Nature 230, 85 (1971).

9) J. M. Saavedra und J. Axelrod, Science 175, 1365 (1972).

10) L. R. Mandel, R. Prasad, B. Lopes-Ramos und R. W. Walker, Res. Chem. Pathol. Pharmacol. 16, 47 (1977).

11) H. Osmond und J. Smythies, J. Ment. Sci. 98, 309 (1952).

12) R. J. Wyatt, D. L. Murphy, R. Belmater, S. Cohen, C. H. Donelly und W. Pollin, Science 179, 916 (1973).

13) O. Benkert und H. Hippius: Psychiatrische Pharmakotherapie, 2. Auflage, Springer Verlag Berlin 1976.

14) J. Kaplan, L. R. Mandel, R. Stillman, R. W. Walker, W. J. A. VandenHeuvel, J. C. Gillin und R. J. Wyatt, Psychopharmacol. 38, 239 (1974).

15) E. Sanders-Bush, J. A. Oates und M. T. Bush, Life Sci. 19, 1407 (1976).

16) F. M. Bumpus und I. H. Page, J. Biol. Chem. 212, 111 (1955).

17) R. Rodnight, Biochem. 64, 621 (1956).

18) E. Fischer, T. A. Fernandez Lagravere, A. J. Vazquez und A. O. Di Stefano, J. Nerv. Ment. Disease 133, 441 (1961).

19) H. Sprince, C. M. Parker, D. Jameson und F. Alexander, J. Nerv. Ment. Disease 137, 246 (1963).

20) M. Siegel, J. Psychiat. Res. 3, 205 (1965).

21) H. Gross und G. Franzen, Biochem. Zeitschrift 340, 403 (1964)

22) T. M. Runge, F. Y. Lara, N. Thurman, J. W. Keyes und S. H. Hoerster, J. Nerv. Ment. Disease 142, 470 (1966).

23) H. Tanimukai, J. Chromatogr. 30, 155 (1967).

24) H. Tanimukai, R. Ginther, J. Spaide und H. E. Himwich, Nature 216, 490 (1967).

25) H. Tanimukai, R. Ginther, J. Spaide, J. R. Bueno und H. E. Himwich, Recent Adv. in Biol. Psychiat. 10, 6 (1968).

26) H. Tanimukai, R. Ginther, J. Spaide, J. R. Bueno und H. E. Himwich, Brit. J. Psychiat. 117, 421 (1970).

27) H. Rosengarten, A. Szemis, A. Piotrovski, K. Romaszewska, H. Matsumoto, K. Stencka und A. Jus, Psychiatr. Pol. 4, 519 (1970).

28) P. Baumann und N. Narasimhachari, J. Chromatogr. 86, 269 (1973).

29) P. Baumann, B. Scherer, W. Krämer und N. Matussek, J. Chromatogr. 59, 463 (1971).

30) N. Narasimhachari, J. Avalos, M. Fujimori und H. E. Himwich, Biol. Psychiat. 5, 311 (1972).

31) N. Narasimhachari und H. E. Himwich, J. Psychiat. Res. 9, 113 (1972).

32) N. Narasimhachari und H. E. Himwich, Biochem. Biophys. Res. Commun. 55, 1064 (1973).

33) N. Narasimhachari und H. E. Himwich, Life Sci. 12, 474 (197

34) E. Eich und H. Rochelmeyer, Pharm. Acta Helv. 41, 109 (1966)

35) B. Robinson, Chem. Rev. 69, 227 (1969).

36) D. W. Ockenden und K. Schofield, J. Chem. Soc. 1957, 3175.

37) H. Ishii, Acc. Chem. Res. 14, 275 (1981).

38) K. G. Blaikie und W. H. Perkin, J. Chem. Soc. 125, 296 (1924).

39) A. Stoll, F. Troxler, J. Peyer und A. Hofmann, Helv. Chim. Acta 38, 1452 (1955).

40) J. S. Beer, K. Clarke, H. G. Khorana und A. Robertson, J. Chem. Soc. 1948, 1605.

41) A. Ek und B. Witkop, J. Am. Chem. Soc. 76, 5579 (1954).

42) R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey und R. W. Kierstead, Tetrahedron 2, 1 (1957).

43) F. C. Pennington, G. L. Tritle, S. P. Boyd, W. Bowersox und O. Aniline, J. Org. Chem. 30, 2801 (1965).

44) M. E. Speeter und W. C. Anthony, J. Am. Chem. Soc. 76, 6208 (1954).

45) E. H. P. Young, J. Chem. Soc. 1958, 3493.

46) C. D. Nenitzescu und D. Raileanu, Chem. Ber. 91, 1141 (1958).

47) A. Buzas, C. Herisson und G. Lavielle, Synthesis 1977, 129.

48) D. Desaty und D. Keglevic', Croat. Chem. Acta 36, 103 (1964).

49) R. A. Abramowitch und D. Shapiro, J. Chem. Soc. 1956, 4589.

50) M. von Strandmann, M. P. Cohen und J. Shavel, J. Med. Chem. 6, 719 (1963).

51) L. Bretherick, K. Gaimster und W. R. Wragg, J. Chem. Soc. 1961, 2919.

52) K. Gaimster, Brit. Patent 841 524, July 20, 1960, Chem. Abstr. 56, 1431 (1961).

53) M. Julia und J. Igolen, Bull. Soc. Chim. Fr. 1962, 1056.

54) M. Julia und J. Igolen, H. Igolen, Bull. Soc. Chim. Fr. 1962, 1060.

55) V. H. Brown, W. A. Skinner und J. I. De Graw, J. Heterocyc. Chem. 6, 539 (1969).

56) J. Harley-Mason und A. H. Jackson, J. Chem Soc. 1954, 1165.

57) D. Seebach und H. F. Leitz, Angew. Chemie 83, 542 (1971).

58) R. Andrisano und T. Vitali, Gazz. Chim. Ital. 87, 949 (1957).

59) F. L. Allen, J. C. Brunton und H. Suschitzky, J. Chem. Soc. 1955, 1283.

60) K. E. Schulte, J. Reisch und D. Bergenthal, Chem. Ber. 101, 1540 (1968).

61) K. N. F. Shaw, A. Gudmundson und A. G. Morris, Biochem. Prep. 9, 12 (1962).

62) M. Nimtz, Diplomarbeit, Tübingen 1980.

63) G. A. Olah: Friedel Crafts and Related Reactions, Vol. 1 + 2, Interscience, New York, London, Sydney, 1964.

64) B. Staskun, J. Org. Chem. 29, 2856 (1964).

65) J. T. Sugasawa, T. Toyoda, M. Adachi und K. Sasakura, J. Am. Chem. Soc. 100, 4842 (1978).

66) A. Basta, S. S. Ahmed und T. A. Farooqui, Tetrahedron Letters 36, 3217 (1976).

67) H. N. Rydon, J. Chem. Soc. 1948, 705.

68) W. R. Boon, J. Chem. Soc. 1949, supplement: 230.

69) Z. Pelchowicz, A. Kaluszyner und M. Bentov, J. Chem. Soc. 1961, 5418.

70) R. Stauffer, Helv. Chim. Acta 49, 1199 (1966).

71) A. S. F. Ash und W. R. Wragg, J. Chem. Soc. 1958, 3887.

72) N. N. Suvorov, E. N. Gordeev und M. V. Vasin, Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii 11, 1496 (1974). Chem. Abstr. 82, 139 888g (1975).

73) A. Kalir, A. Sabbagh und M. B. H. Youdim, Brit. J. Pharmac. 73, 55, (1981).

74) A. Kalir und S. Szara, J. Med. Chem. 6, 716 (1963).

75) J. K. Horner und W. A. Skinner, Can. J. Chem. 44, 315 (1965)

76) G. B. Baker, R. T. Coutts und I. L. Martin, Progress in Neurobiology 17, 1-24 (1981).

77) V. Horstmann, Doktorarbeit, Tübingen 1983.

78) F. Benington, S. T. Christian und R. D. Morin, J. Chromatogr. 106, 435 (1975).

79) G. H Kramer, I. R. Peat und W. F. Reynolds, Can. J. Chem. 51, 915 (1973).

80) K. Blau und G. King: Handbook of Derivatives for Chromatography, 2. Auflage, Heyden & Son, London 1978.

81) I. L. Martin und G. B. Ansell, Biochem. Pharmacol. 22, 521 (1973).

82) E. Gelpi, E. Peralta und J. Segura, J. Chromatogr. Sci., 12, 701 (1974).

83) K. Blau, G. S. King und M. Sadler, Biomed. Mass Spectrom. 4, 232 (1977).

84) G. B. Baker, I. L. Martin, R. T. Coutts und A. Benderly, J. Pharmacol. Methods 3, 173 (1980).

85) M. Donike, R. Gola und L. Jaenicke, J. Chromatogr. 134, 359 (1977).

86) M. C. H. Oon und R. Rodnight, Biochem. Med. 18, 410 (1977).

87) J. Vessman, A. M. Moss und M. G. Horning, Anal. Letters 2, 81 (1969).

88) M. Donike, J. Chromatogr. 78, 273 (1973).

89) A. Cipiciani, S. Clementi, P, Linda, G. Savelli und G. V. Sebastiani, Tetrahedron 32, 2595 (1976).

90) A. Cipiciani, S. Clementi und P. Linda, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1982, 523.

91) H. Ehrsson und H. Brötell, Acta Pharm. Suec. 8, 591 (1971).

92) T. H. Lane und C. L. Frye, J. Org. Chem. 43, 4890 (1978).

93) H. Wickelhaus, Chem. Ber. 3, 847 (1870).

94) K. A. Kocheshkov, A. P. Skoldinov und N. V. Smirnova, Dokl. Akad. Nauk. SSSR 84, 737 (1952), Chem. Abstr. 47, 3233a (1953).

95) R. T. La Londe und C. B. Davis, J. Org. Chem. 35, 771 (1970)

96) J. O. Hill und I. Wadsö, Acta Chem. Scand. 22, 1590 (1968).

97) J. S. Binkley, R. A. Whiteside, R. Krishnan, R. Seeger, D. J. Frees, H. B. Schlegel, S. Topiol, L. R. Kahn und J. A. Pople, Department of Chemistry, Carnegie-Mellon University, Pittsburgh 1980.

98) B. L. Dyatkin und B. P. Mochalina, Izvestiya Akad. Nauk SSS Ser. Khim. 6, 926 (1965). Chem. Abstr. 63, 5515b (1963).

99) I. L. Knunyants, B. L. Dyatkin und E. P. Mochalina, Izvest Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 6, 1091 (1965). Chem. Abstr. 63, 8180b (1963).

100) A. Waterfeld, W. Bludssus, R. Mews und O. Glemser, Z. Anorg Allg. Chem. 464, 268 (1980).

101) C. F. Poole und A. Zlatkis, J. Chromatogr. Sci. 17, 115 (1979).

102) E. D. Morgan und C. F. Poole, J. Chromatogr. 89, 225 (1974)

103) E. D. Morgan und C. F. Poole, J. Chromatogr. 104, 351 (1975

104) A. J. Francis, E. D. Morgan und C. F. Poole, Org. Mass Spectrom. 13, 671 (1978).

105) A. J. Francis, E. D. Morgan und C. F. Poole, J. Chromatogr. 161, 111, (1978).

106) C. F. Poole, S. Singhawangcha, L.-E. Chen Hu, W.-F. Sye, R. Brazell und A. Zlatkis, J. Chromatogr. 187, 331 (1980).

107) M. Räisänen, Life Sci. 34, 2041 (1984).

108) M. Räisänen und J, Kärkäinen, J. Chromatogr. 162, 579 (197

109) W. J. A. VandenHeuvel, J. Chromatogr. 36, 354 (1968).

110) E. R. Cole und G. Crank, J. Chromatogr. 61, 225 (1971).

111) N. Narasimhachari, J. Spaide und B. Heller, J. Chromatogr. Sci. 9, 502 (1971).

112) T. R. Bosin, A. R. Buckpitt und R. P. Maickel, J. Chromatogr. 94, 316 (1974)

113) D. B. Repke, D. T. Leslie, D. M. Mandell und N. G. Kish, J. Pharmac. Sci. 66, 743 (1977).

114) M. Räisänen und J. Kärkäinen, Biomed. Mass Spectrom. 5, 596 (1978).

115) R. W. Walker, L. R. Mandel, J. E. Kleinmann, J. C. Gillin, R. J. Wyatt und W. J. A. VandenHeuvel, J. Chromatogr. 162, 539 (1979).

116) H. Auterhoff: Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie, 9. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1978.

117) G. Löffler, P. Petrides, L. Weiss und H. Harper: Physiologische Chemie, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1979.

118) H. Keller: Klinisch-chemische Labordiagnostik für die Praxis - Analyse, Befund, Interpretation, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1986.

119) C. F. Poole und S. A. Schuette, J. High Resol. Chromatogr., Chromatogr. Commun. 6, 526 (1983).

120) N. Seiler, J. Chromatogr. 143, 221 (1977).

121) K. M. Jensen, J. Chromatogr. 111, 389 (1975).

122) H. Wisser und E. Knoll, Z. Klin. Chem., Klin. Biochem. 11, 3 (1973).

123) M. Greer, T. F. Spinkle und C. M. Williams, Clin. Chim. Acta 21, 947 (1968).

124) J. J. Pisano, Clin. Chim. Acta 5, 406 (1960).

125) M. Donike und J. Bernbach, Z. Anal. Chem. 279, 128 (1976).

126) Y. Dalmaz und L. Peyrin, J. Chromatogr. 116, 379 (1976).

127) T. Sek, J. Chromatogr. 155, 415 (1978).

128) J. Awapura, V. E. Davis und O. Graham, J. Chromatogr. 3, 11 (1960).

129) R. A. Wall, J. Chromatogr. 60, 195 (1971).

130) K. Blau, Biochem. J. 80, 193 (1961).

131) I. A. Michaelson und P. Z. Coffman, Anal. Biochem. 27, 257 (1969).

132) T. Sehi und H. Wadda, J. Chromatogr. 114, 227 (1975).

133) M. Dressler, J. Chromatogr. 165, 167 (1979).

134) J. F. Pankow, L. M. Isabelle und T. Kristensen, J. Chromatogr. 245, 31 (1982).

135) G. A. Junk, J. J. Richard, M. D. Grieser, D. Witiak, M. D. Arquello, R. Vick, H. J. Svec, J. S. Fritz und G. V. Calder, J. Chromatogr. 99, 745 (1974).

136) C. M. Davis, C. J. Meyer und D. C. Fenimore, Clin. Chim. Acta 78, 71 (1977).

137) R. J. Wyatt, L. R. Mandel, H. S. Ahn, R. W. Walker und W. J. A. VandenHeuvel, Psychopharmacology 31, 265 (1973).

138) B. Angrist, S. Gershon, G. Sathananthan, R. W. Walker, B. Lopez-Ramos, L. R. Mandel und W. J. A. VandenHeuvel, Psychopharmacology 47, 29 (1976).

139) S. T. Christian, R. Harrison, E. Quayle, J. Pagel und J. Monte, Biochem. Med. 18, 164 (1977).

140) L. Corbett, S. T. Christian, R. D. Morin, F. Benington und J. R. Smythies, Brit. J. Psychiat. 132, 139 (1978).

141) W. T. Carpenter, E. B. Fink, N. Narasimhachari und H. E. Himwich, Am. J. Psychiat. 132, 1067 (1975).

142) R. M. Murray, M. C. H. Oon, R. Rodnight, J. L. T. Birley und A. Smith, Arch. Gen. Psychiat. 36, 644 (1979).

143) M. F. Balandrin, A. P. Kinghorn, S. J. Smolenski und R. H. Dobberstein, J. Chromatogr. 157, 365 (1978).

144) P. A. Crooks, R. N. Dreyer, C. H. Sulens, C. N. Gillis und J. K. Coward, Anal. Biochem. 93, 143 (1979).

145) B. R. Sitaram, G. L. Blackman, W. R. McLeod, S. P. Son und G. N. Vaughan, Anal. Biochem. 117, 250 (1981).

146) H. Svendsen und T. Greibrokk, J. Chromatogr. 212, 153 (1981).

147) H. Svendsen und T. Greibrokk, J. Chromatogr. 213, 429 (1981).

148) B. R. Sitaram, G. L. Blackman, W. R. McLeod und G. N. Vaughan, Anal. Biochem. 128, 11 (1983).

149) L. R. Mandel, S. Rosenzweig und F. A. Kühl, Biochem. Pharmacol. 20, 712 (1971).

150) J. A. Riddick und W. B. Bunger: Organic Solvents, Techniques of Chemistry 2, Wiley-Interscience, New York, Sydney, Toronto 1970.

151) E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl und W. Simon: Strukturaufklärung organischer Verbindungen, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1976.

152) S. Kang, L. Ernst und R. Osman, Molecul. Pharmacol. 16, 1031 (1979).

153) L. Ernst und S. Kang, J. Chem. Res. (S) 1981, 259.
J. Chem. Res. (M) 1981, 3019.

154) S. Biagini, A. Lai, M. Monduzzi und G. Saba, J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2, 79, 491 (1983).

155) M. Stiles und R. Wolf, J. Am. Chem. Soc. 81, 631 (1959).

156) A. A. Morton und W. R. Slaunwhite, J. Biol. Chem. 179, 259 (1949).

157) W. R. Boehme, J. Am. Chem. Soc. 75, 2502 (1953).

158) H. Burton und J. L. Stoves, J. Chem. Soc. 1937, 1726.

159) S. J. Holt, A. E. Kellie, D. G. O'Sullivan und P. W. Sadler, J. Chem. Soc. 1958, 1217.

160) A. Balls und F. Köhler, Chem. Ber. 64, 34 (1931).

161) A. Borovanski, A. Sekeva und C. Vrba, J. Am. Pharm. Assoc. 49, 57 (1960).

162) F. Graf, Liebigs Annalen 445, 68.

163) Th. Nogradi, Monatshefte für Chemie 88, 775 (1957).

164) F. Benington, R. D. Morin und L. C. Clark, J. Org. Chem. 23, 1542 (1960).

165) R. R. Hunt und R. W. Brimblecombe, J. Med. Chem. 10, 646 (1967).

166) E. D. Bergman und A. Kaluszyner, Rec. Trav. Chim. Pays Bas 78, 329 (1959).

167) R. F. Manske, W. H. Perkin und R. Robinson, J. Chem. Soc. 1927, 8.

168) Z. Pelchowicz und E. D. Bergmann, J. Chem. Soc. 1960, 469

169) Z. Pelchowicz und E. D. Bergmann, J. Chem. Soc. 1959, 847.

170) E. J. Bourne, M. Stacey, J. C. Tatlow und J. M. Tedder, J. Chem. Soc. 1949, 2976.

171) E. Bergman, J. Org. Chem. 23, 476 (1958).

172) E. R. Bissel und M. Finger, J. Org. Chem. 24, 1256 (1959).

173) H. Gilman und R. G. Jones, J. Am. Chem. Soc. 65, 1458 (194

174) R. H. Meen und G. F. Wright, J. Org. Chem. 19, 391 (1954)

175) J. N. Baxter, J. Cymerman-Craig und J. B. Willis, J. Chem. Soc. 1955, 670.

176) M. Pailer und W. J. Hübsch, Monatshefte für Chemie 97, 1541 (1966).

177) C. E. Stauffer, J. Am. Chem. Soc. 94, 7891 (1974).

178) E. J. Forbes, R. D. Richardson, M. Stacey und J. C. Tatlo J. Chem. Soc. 1965, 2091.

179) Kenichi Fukui, Hisao Kitano, Ryuzo Ijiri, Yoshiaki Inamot und Tomio Matsufuji, Nippon Kagaku Zasshi 79, 889 (1958).

180) H. Schwartz, Chem. Abstr. 66, 104 802s (1967).

181) M. Donike, J. Chromatogr. 42, 103 (1969).

182) Mitsuyo Fukui, Kenji Itoh und Yoshio Ishii, J. Chem Soc. Perkin II 1972, 1043.

183) W. Maringgele und A. Meller, J. Organomet. Chem. 188, 401 (1980).

184) R. R. Phillips, Org. React. 10, 143 (1959).

Lebenslauf

Manfred Johannes Nimtz, geboren am 4. April 1955 in Warthausen, Krs. Biberach. Sohn des Schreiners Heinz Nimtz und seiner Ehefrau Käthe, geborene Haak.

1962-1966	Besuch der Volksschule in Warthausen
1966-1974	Besuch des Wieland-Gymnasiums in Biberach
1974-1980	Chemiestudium an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
16. 6. 1980	Diplom Diplomarbeit unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. G. Häfelinger mit dem Thema: "Synthese und gaschromatographische Trennung sämtlicher Methylderivate des Serotonins und Tryptamins"
Sep. 1980- Aug. 1981	Auslandsaufenthalt am A. R. C. Unit of Nitrogen Fixation der University of Sussex in Brighton/Engl.
1981-1982	Zivildienst
1983-1986	Anfertigung der vorliegenden Arbeit am Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. G. Häfelinger
seit 1983	Lehrbeauftragter des Fachbereichs Chemie der Fachhochschule Reutlingen

Meine Akademischen Lehrer waren die Professoren und Dozenten:

Bayer, Braun, Eckstein, Gauglitz, Gönnenwein, Häfelinger, Hagenmaier, Hanack, Hoffmann, Jung, Kemmler-Sack, Krug, Krauß, Kunze, Lindner, Lorenz, Machleidt, Oberhammer, Oelkrug, Pauschmann, Pausewang, Pommer, Rieker, Rüdorff, Rundel, Schurig, Seelig, Stegmann, Strähle, Suhr, Voelter, Zeil, Zeller.